Эврика

Е. Романцев

Закономерные чудеса



Е. Романцев

Закономерные чудеса





Москва
«Молодая гвардия»
1987

ББК 28.072
Р 69

Издание второе, дополненное

Рецензент член-корреспондент АН СССР **А. М. Кузин**

Р $\frac{2004000000-216}{078(02)-87}$ Без объявл.

Глава I

За сто лет до сенсации

Известный биохимик М. Перутц в шутку уверял, что в экзаменационном билете по молекулярной биологии в 2000 году можно будет встретить такой вопрос: «Горох обычно завивается вокруг подпорки спиралью, закрученной вправо. Какие генетические изменения необходимы для того, чтобы горох закручивался в противоположную сторону?»

Таким образом, ученый полагал, что в недалеком будущем знание механизмов наследственности станет азбучной истиной и войдет в учебники.

Молекула дезоксирибонуклеиновой кислоты служит основой наследственности. И чтобы управлять наследственностью, надо многое знать о строении, синтезе, распаде и обмене этой удивительной молекулы. И пожалуй, главное—научиться понимать, каким образом происходит передача наследственных признаков.

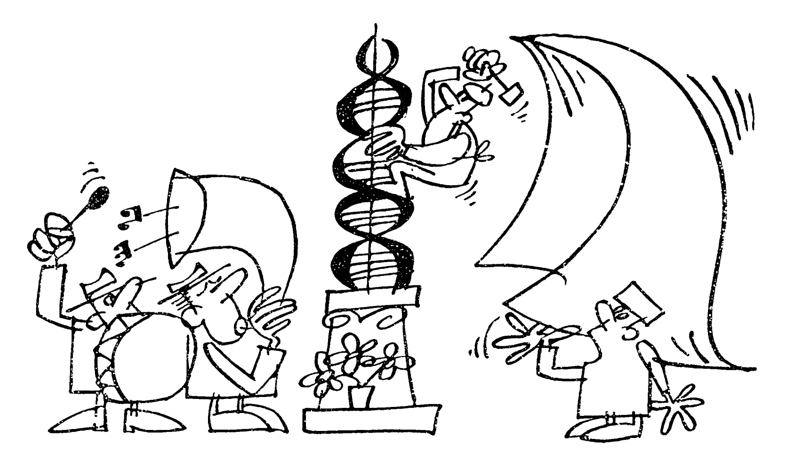
Одно из самых значительных открытий в биологии XX века — разгадка структуры молекулы ДНК, хранящей информацию о наследственных признаках организма, — поражает своей логичностью. История этого открытия, которое потрясло мир, на редкость поучительна.

Первый решительный шаг был сделан больше ста лет назад в Германии швейцарским исследователем. И, как часто бывает с большинством открытий, о нем сначала знала только небольшая горстка ученых. Обыватели в чистеньких немецких и швейцарских городках продолжали заниматься своими каждодневными, житейскими делами. Научных журналов они не читали, а научно-популярная литература еще не вошла в моду. Да что там обы-

ватели. Сам автор открытия Ф. Мишер не смог бы даже предположить, к каким научным потрясениям приведут начатые им работы через сто лет.

Ф. Мишер родился в семье врача, который работал в швейцарском городе Базеле. Получив ученую степень, Ф. Мишер направился в Германию. Здесь он изучал органическую химию, а затем специализировался в лаборатории известного немецкого биохимика Э. Гопе-Зейлера.

Первая в мире биохимическая лаборатория размещалась в средневековом замке, одиноко стоявшем на холме над рекой. Закопченные сводчатые потолки и узкие щели каменных окон придавали комнатам мрачноватый вид. Впоследствии Ф. Мишер часто рассказывал студентам, что его рабочее место очень напоминало обстановку ал-



химика средних веков, пытавшегося превратить свинец в золото.

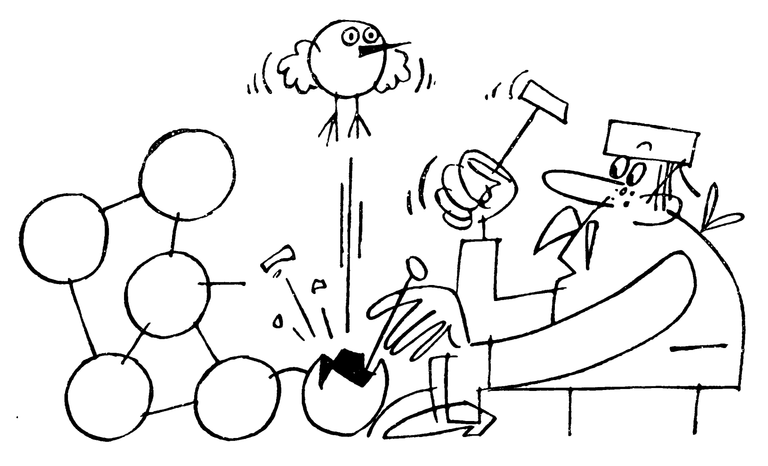
Ф. Мишер был пытливым исследователем. Объект его работ был прозаичен. Более того, непосвященным он показался бы просто неприятным. Короче говоря, Ф. Мишер работал с ядрами клеток, полученных из гноя.

В 1868 году ученый открыл новый класс биологически важных органических соединений, которые содержали в своем составе углерод, фосфор, азот. Кроме того, эти соединения обладали кислотными свойствами. В своем лабораторном журнале Ф. Мишер записал: «Согласно известным гистохимическим данным я должен отнести полученный материал к ядрам клеток... Следовательно, я фактически пытался выделить материал ядер». Во вре-

мена Ф. Мишера языком ученых была латынь. Ядро клетки по-латыни — «нуклеус». Поэтому автор назвал свое детище нуклеином, то есть выделенным из ядра.

Открытие нового соединения показалось руководителю лаборатории настолько необычным, что он решил повторить работу сотрудника. Э. Гоппе-Зейлер дорожил высокой научной маркой своей лаборатории. Тщательные исследования велись в течение нескольких лет. Они полностью подтвердили правильность открытия Ф. Мишера. Только через три года Э. Гоппе-Зейлер решился опубликовать эти работы.

Пройдя в лаборатории Э. Гоппе-Зейлера отличную биохимическую стажировку, Ф. Мишер провел следующий год в Лейпцигском университете, в лаборатории дру-



гого известного ученого, К. Людвига. В то время его лаборатория считалась крупным центром физиологических исследований. Вернувшись в родную Швейцарию, Ф. Мишер выполнил одну из своих лучших работ. Он провел химический анализ нуклеина, выделенного из молок лосося.

В то далекое от нас время воды Рейна были еще очень чистыми, а не загрязненными, как сейчас, отходами заводов и канализационными стоками. Рыба с охотой шла на нерест из моря, и промысел лосося процветал.

Ф. Мишер работал как одержимый, на редкость много. Он считал, что его детище, его нуклеин, надо получать при низкой температуре. Поэтому ученый экспериментировал осенью и зимой, всегда в неотапливаемом

помещении, с пяти часов утра до позднего вечера. Титаническая деятельность подорвала его здоровье, и на пятьдесят втором году жизни Ф. Мишер умер от воспаления легких.

Незадолго до начала нового века соединение, выделенное Ф. Мишером, получило знакомое сегодня каждому грамотному человеку название нуклеиновой кислоты.

По иронии судьбы в жизни нуклеиновой кислоты вскоре после ее рождения наступил растянувшийся на десятилетия период глухой безвестности. Медленно, очень медленно накапливались новые сведения об открытом соединении. И пожалуй, самое главное — никто не понимал, какую биологическую роль играют нуклеиновые кислоты в живом организме.

Доброжелательное знакомство с историей развития исследований нуклеиновых кислот свидетельствует, что это было постепенное познание механизмов ее действия, поэтапное изучение ее структуры и функции. В течение долгих лет и десятилетий исследование шло по линии накопления больших и маленьких фактов. Практический выход таких работ был нулевым. Более того, его невозможно было предвидеть.

Знакомство с нуклеиновыми кислотами лучше всего начинать с изучения их строения. Можно сказать и так: с биохимической азбуки. Но все по порядку.

В русском алфавите 32 буквы. Много это или мало? Что за вопрос, скажет благоразумный читатель. Это количество вполне удовлетворяло таких гениев, как А. Пушкин, Л. Толстой... Аксиома не требует доказательств.

А можно ли объясняться с исчерпывающей полнотой, если знаков будет значительно меньше? Например, два.

Конечно, можно. Азбука Морзе. Точки и тире достаточно, чтобы поговорить по широкому кругу вопросов.

Ну а каков алфавит в молекулярной биологии и генетике?

Нуклеиновые кислоты — это содержащие азот органические соединения с большим молекулярным весом. Если расщепить молекулу нуклеиновой кислоты на составные части, то получится не так уж много значительно более простых соединений, молекулярный вес которых будет, естественно, значительно меньше. Каждое из них имеет достаточно короткое и простое имя, чтобы его можно было запомнить. Вот эти соединения. «Великолепная пятерка» азотистых оснований: аденин, гуанин, цитозин, тимин и урацил. Потом сахар. Но не тот, что стоит в са-

харнице на обеденном столе. И все же сахар, имеющий собственное имя, — рибоза. Наконец, остаток фосфорной кислоты.

Все перечисленные соединения — простейшие кирпичики, из которых строится грандиозное по размеру и удивительное по конструкции здание высокомолекулярной нуклеиновой кислоты.

Существуют так называемые дезоксирибонуклеиновая и рибонуклеиновая кислоты. Даже специалистам биохимикам эти названия кажутся длинноватыми и не очень удобными для повседневного употребления. Поэтому первую обычно называют сокращенно ДНК, а вторую — РНК. Между ними существует различие. Тимин входит в состав ДНК, а другое азотистое основание — урацил только в РНК. Зато три других основания — аденин, гуанин и цитозин встречаются в молекулах ДНК и РНК. Наконец, обе молекулы различаются и своими углеводными остатками. РНК содержит углевод рибозу, а ДНК — дезоксирибозу.

В составе ДНК постоянно находят очень небольшое количество кремния. Правда, немного, всего доли процента, но все же его присутствие в ДНК считают доказанным.

И в ДНК, и в РНК, кроме перечисленных азотистых оснований, так сказать, обычных, прозаических, встречаются и экзотические. Их называют минорными. Сначала думали, что они вещь случайная. Но потом стало ясно, что присутствие минорных оснований не такая уж редкая вещь. Обнаружили минорные пиримидиновые основания, например, метилцитозин, псевдоуридин и другие. Найдены были и минорные пуриновые основания, такие, как 1-метилгуанин, 1-метиладенин... Экзотическое оказалось закономерным явлением. Только для так называемых транспортных РНК количество минорных оснований достигает 50.

В количественном отношении ДНК в клетке очень немного, всего несколько пикограмм. Но, как мы увидим в дальнейшем, «невесомые» количества какого-либо химического соединения в организме еще ничего не говорят о биологической значимости этого вещества. Количество РНК в клетке значительно больше и достигает 10 процентов от общей массы клетки.

Если азотистое основание соединено с углеводом, то такое соединение называют нуклеозидом. Стоит к такому нуклеозиду присоединиться остатку фосфорной кисло-

ты, как образовавшееся вещество начинает называться нуклеотидом.

Научная терминология — вещь удобная, но если можно объясняться более простым языком, то к этому всегда нужно стремиться. Биохимики поняли это давно, и поэтому все пять азотистых оснований в чисто научных книгах и в журнальных статьях изображают заглавными буквами русского алфавита. Аденин — это А, Г — гуанин, Ц — цитозин, Т — тимин, У — урацил. Структура и биологические свойства нуклеиновых кислот определяются их химическим составом, количественным соотношением азотистых оснований и последовательностью соединения соответствующих нуклеотидов.

Прошло не два и не три десятилетия после дня рождения нуклеина и именин нуклеиновых кислот. И наконец стало ясно, что нуклеиновые кислоты, выделенные из клеток животных, птиц, рыб, растений, различных представителей живых организмов, разнятся по своему нуклеотидному составу. А как определить структуру биополимера?

Первичная структура относительно простого белка — инсулина была впервые расшифрована Ф. Сэнджером в 1953 году. В дальнейшем его исследования были отмечены Нобелевской премией. Работа во многом определила направление других исследований по изучению первичной структуры биополимеров. Ф. Сэнджер расщеплял длинную цепь биополимера в строго определенных местах и затем определял последовательность мономеров в коротких звеньях. Затем он сравнивал структуру фрагментов, используя метод так называемых «перекрывающихся блоков» (то есть частично совпадающих). Последовательность фрагментов, определяемая разными способами, частично совпадала. Но были и разные последовательности. Сопоставление этих данных позволяло накапливать информацию о строении исходного биополимера.

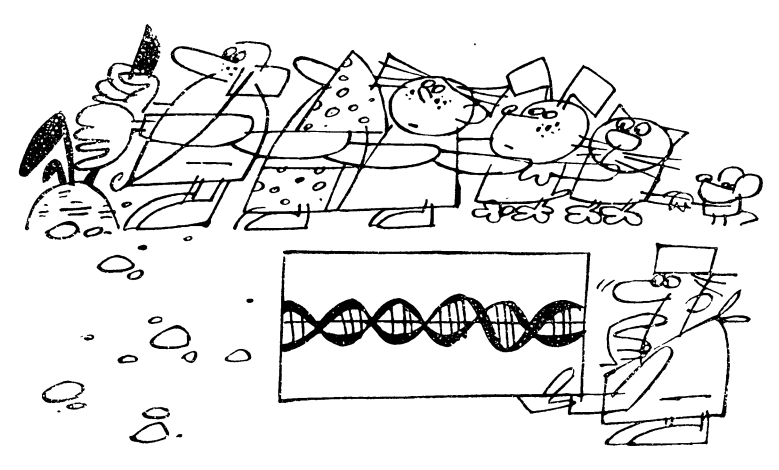
Как же построены молекулы ДНК или РНК? Как мы увидим в дальнейшем, вопрос этот имел огромное принципиальное значение для развития всей биологии.

Исследователи говорят о первичной, вторичной и третичной структуре нуклеиновых кислот. Под первичной структурой нуклеиновых кислот понимают последовательность расположения мононуклеотидов в цепи ДНК или РНК.

Много крупных ученых в разных лабораториях исследовали нуклеотидный состав живых организмов. Работа

эта была поистине титанической. Известные советские ученые — академики А. Белозерский, Ю. Овчинников, А. Баев, А. Спирин и другие внесли в эту работу значительный вклад.

Опубликованные в 1962 году данные А. Спирина о нуклеотидном составе ДНК и РНК у разных организмов и сегодня производят внушительное впечатление. Был изучен нуклеотидный состав у человека, быка, мыши, курицы, осетра, морского ежа, осьминога, тутового шелкопряда, у таких высших растений, как пшеница, лук, фасоль, папоротник, сосна. Определили нуклеотидный состав у грибов, например у известных всем грибникам на нашей планете шампиньонов. Нуклеотидный состав исследовали у десятков видов бактерий и вирусов.



Очень важна последовательность, в которой располагаются нуклеотиды в огромной по длине молекуле нуклеиновой кислоты. Чтобы определить последовательность нуклеотидов в ДНК или РНК, надо научиться осторожно «скалывать» их с конца молекулы нуклеиновой кислоты. Задача эта в высшей степени непростая. Молекулярный вес нуклеиновой кислоты может исчисляться сотнями тысяч и выше. И построены нуклеиновые кислоты главным образом из четырех нуклеотидов разных типов. Из этого следует, что именно последовательность нуклеотидов определяет все основные свойства молекул ДНК и РНК.

Осторожное «скалывание» нуклеотидов — самая настоящая ювелирная работа. Существуют приемы, с помощью которых проводят эту операцию. Например, можно

подвергнуть ДНК мягкому гидролизу или, проще говоря, воздействовать на нее слабой кислотой.

Для работы с РНК используют другие приемы. Можно подобрать такие ферменты, такие ускорители биохимических реакций, которые способны действовать только на совершенно определенные химические связи между нуклеотидами. Иными словами, одним «ферментативным ключом» открыть ряд одинаковых «химических замков».

Итак, дело сделано, молекулы РНК разрезаны на сравнительно мелкие кусочки. Конечно, они имеют и собственные названия. Биохимик или химик в этом случае скажет: «Мы получили смесь мононуклеотидов и олигонуклеотидов». Теперь смесь нужно разделить на составные части. Для этого можно воспользоваться хорошо разработанными методами.

Один из них — хроматография на бумаге. Если анализируемую смесь нанести на «старт», а затем бумагу медленно промыть смесью различных растворителей с некоторыми добавками (примером такой смеси может служить раствор изопропилового спирта, соляной кислоты и воды), молекулы разных соединений застрянут в различных участках бумаги. После хроматографирования «застрявшие» в разных местах бумаги химические соединения удаляют, например, с помощью воды или других растворителей. Собрав отдельные мононуклеотиды или олигонуклеотиды, исследователь может определить их химические и физико-химические свойства и выяснить, с каким конкретным соединением имеет дело. И конечно, не надо забывать самого главного. Очередность высвобождения нуклеотидов из молекулы ДНК или РНК указывает, в какой последовательности они там были соединены.

Определение последовательности нуклеотидов всегда сталкивается с большими трудностями. Действительно, если молекулярный вес составляет несколько сот тысяч или миллионов, то даже неспециалисту ясно, сколько мелких «осколков» можно получить из нуклеиновой кислоты. Правда, некоторые из рибонуклеиновых кислот обладают значительно меньшим молекулярным весом. Например, так называемая транспортная РНК имеет молекулярный вес порядка 30 тысяч и состоит из 100 нуклеотидов.

Логично предположение: последовательность нуклеотидов в ней определяется легче. Так оно и случилось, только легкость оказалась весьма относительной.

В 1963 году была опубликована работа Д. Кантони и сотрудников, в которой они сообщили: установлена возможная первичная структура РНК, которая транспортирует аминокислоту серин в дрожжах. Прошло три года, и известный биохимик Р. Холли удивил научный мир своим сообщением. В результате чрезвычайно трудоемких исследований он вместе с сотрудниками установил последовательность нуклеотидов в так называемой аланинтранспортной РНК. Иными словами, в РНК, которая переносит аминокислоту аланин.

Блестящие работы по изучению строения и функции другой транспортной РНК — валиновой были проведены академиком А. Баевым, его учениками и сотрудниками. Эта РНК переносит аминокислоту валин к месту, где строится белковая цепь. Исследования начались в 1963 году, а через четыре года химическое строение этой РНК было разгадано. Оказалось, ее молекула состоит из 77 нуклеотидов, расположенных в строгой последовательности.

Конечно, определение последовательности нуклеотидов только один из первых шагов к разгадке «секретов» макромолекул. Но именно расшифровка строения валиновой РНК позволила академику А. Баеву и его коллегам перейти к изучению функций этих удивительных молекул.

Разгадка последовательности нуклеотидов в молекуле ДНК оказалась еще более сложной задачей. Ведь ДНК имеет значительно больший молекулярный вес, а значит, нуклеотидов существенно больше. К этой трудности добавлялась еще одна. Отсутствовали достаточно удобные методы разделения ДНК на химически однородные молекулы.

Штурм нуклеиновой крепости давался ученым нелегко.

Попробуем написать какую-нибудь известную со школьных лет фразу слитно, не разделяя ее на отдельные слова: встосороксолнцзакатпылалвиюлькатилосьлето. В таком виде прочитать ее непросто. Накопив определенный багаж знаний, мы без труда расшифровываем содержание словесного ребуса: «В сто сорок солнц закат пылал. В июль катилось лето».

Если бы ученые научились разбивать чрезвычайно длинную молекулу нуклеиновой кислоты на отдельные «слова», то, вероятно, скорее бы удалось понять смысл того, что записано в этой «фразе» — ДНК. Но долгое время не находили фермента, способного расщеплять длин-

ную «фразу»-ДНК на отдельные «слова». И вот такой фермент эндонуклеаза IV был найден.

Эндонуклеаза IV оказалась очень удобным ферментом. Она всегда разрывала молекулу ДНК в строго определенных местах — только между тимином и цитозином. Иными словами, эндонуклеаза действовала между Т и Ц.

Если молекулу ДНК обрабатывали этим ферментом, то получали смесь фрагментов. Казалось бы, дело сделано: длинная фраза разбита на отдельные слова. Но вот в чем трудность. Откуда, с какого именно «слова» начинать чтение? Значит, необходимо выделить из большого числа похожих фрагментов молекулы какой-то один.

Английский ученый Э. Зифф и его коллеги так и поступили. В своей лаборатории в Кембридже они обработали молекулу ДНК эндонуклеазой IV и получили три больших фрагмента молекулы, состоящие из 48, 35, 13 нуклеотидов. Эти соединения снова подвергли воздействию фрагмента. И получили «слова», состоящие всего из пяти и восьми нуклеотидов.

Потом исследователи взяли другой фермент, экзонуклеазу. Этот фермент последовательно «состругивал» один нуклеотид за другим. Полученные «стружки» подвергались хроматографическому анализу. Теперь уже экспериментатор знал, с чем он имеет дело. Шаг за шагом, нуклеотид за нуклеотидом читалось биохимическое «слово». Конечно, сначала короткие «слова». В 1973 году были расшифрованы 99 нуклеотидов молекулы ДНК такого простейшего организма, которым является фаг. Обратите внимание — простейшего.

А можно подойти к расшифровке строения молекулы ДНК с помощью другого фермента — РНК-полимеразы. Для этого нужно «перехитрить» молекулу ДНК, сыграв, так сказать, на ее функциональных «чувствах». Напомним об одной функциональной особенности ДНК.

ДНК программирует синтез РНК. Он осуществляется из рибонуклеозидтрифосфатов. Синтез идет с помощью фермента РНК-полимеразы. Последовательность нуклеотидов в синтезированной молекуле РНК комплементарна (взаимодополняема) одной из цепей молекулы ДНК. А если это так, то значит, к определению последовательности нуклеотидов ДНК можно подойти, анализируя последовательность рибонуклеиновой копии. Так оно и случилось, хотя все оказалось не так просто. Но именно таким путем шли в 1975 году исследования У. Гилберта и А. Максама из Гарвардского университета в США.

Выделенные фрагменты молекул ДНК можно использовать для анализа ее первичной структуры. К середине 70-х годов нашего века проблема разработки универсального метода получения фрагментов ДНК была в принципе решена.

В клетке есть ферменты, которые расщепляют только чужеродную ДНК, а свою собственную «не трогают». Эти ферменты называют рестриктазами (производное от английского слова «restriction» — «ограничение»). Иными словами, эти ферменты ограничивают размножение чужой ДНК. Интенсивное изучение новых ферментов привело к открытию очень важных, так называемых рестриктаз второго класса. Эти ферменты чрезвычайно специфично расщепляют молекулу ДНК в строго определенных местах. Каждая рестриктаза — только свою последовательность нуклеотидов в ДНК.

А затем все шло по проторенным дорожкам. Фрагменты делили, используя, например, метод хроматографии или электрофореза в полиакриламидном геле.

Итак, благодаря рестриктазам научились выделять нужные фрагменты ДНК.

Внедрение нового метода исследований может оказаться принципиально важным для открытия новых закономерностей. Это все равно как подъем альпинистов на неизведанную вершину. С каждым новым шагом открываются бескрайние дали. И все ближе конечная цель.

Известный американский исследователь Ф. Сэнджер разработал быстрый метод анализа ДНК. Ученые называют такие методы экспрессными. Используя его, на одном полиакриламидном геле можно было получить смеси крупных фрагментов (олигонуклеотидов), включающих от одного до 300 звеньев. Таким образом удавалось «прочитать» последовательность до 300 нуклеотидов!

Прошло еще полтора года после того, как Ф. Сэнджер сообщил о разработке своего экспресс-метода, и исследователь доложил о новой важной работе — расшифровке структуры ДНК фага ФХ-174. ДНК этого фага содержала около 5000 нуклеотидных звеньев!

Практически в это же время другие ученые «прочитали» последовательность нуклеотидов других ДНК, выделенных из фага fα, фага G-4, вируса SV-40... Наконец, была расшифрована последовательность ряда фрагментов ДНК высших организмов.

Подведем некоторые итоги. В настоящее время удалось установить первичную структуру почти всех извест-

ных транспортных РНК, некоторых РНК бактерий кишечной палочки, ряда вирусных РНК. Эти нуклеиновые кислоты состоят из сотен и тысяч нуклеотидных остатков.

Успехи в определении первичной структуры ДНК, пожалуй, более скромные. Дело осложняется тем, что молекулярная масса даже самой маленькой вирусной ДНК составляет миллионы дальтон. Поэтому расшифрована главным образом нуклеотидная последовательность отдельных фрагментов одноцепочечной молекулы ДНК вирусов или фагов.

В последнее время о первичной структуре ДНК судят по ряду косвенных данных. Однако фактически во всех случаях определена первичная структура небольшого участка гигантской молекулы ДНК. Полная расшифровка первичной структуры ДНК — дело ближайшего будущего.

Когда вы прочитаете эти строчки, наука уйдет далеко вперед. Эти данные будут представлять, пожалуй, уже исторический интерес. Но прошедшие события по-прежнему будут свидетельствовать о трудных дорогах познания уникальной молекулы ДНК.

«...Самая золотая из всех молекул»

Древние греки утверждали, что судьбу каждого человека предопределяют три богини, три грозные Мойры. Неумолимые Мойры жили на Олимпе. Судьба самого Зевса была в их руках. Обязанности между женщинами распределялись довольно-таки четко. Одна из них пряла нить жизни человека и определяла срок его существования. Другая, не глядя, вынимала жребий, который выпадает каждому, третья заносила в длинный свиток все, что предписывали человеку ее сестры, и, наконец, обрезала нить.

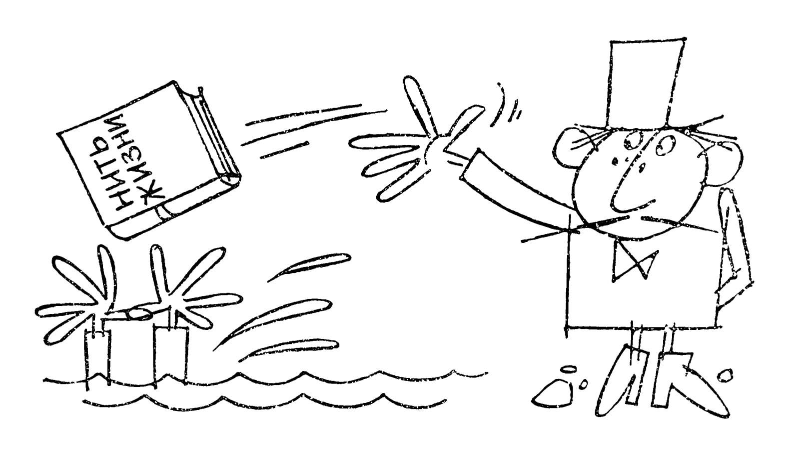
К сожалению, для простого смертного на этом все кончилось. Правда, была на Олимпе еще одна богиня, Тюхэ, которую римляне называли Фортуна. Она могла внести в жизнь человека существенные коррективы. Кому крупно везло, тому доставалось что-нибудь из рога изобилия, который держала в руках богиня.

В 1964 году крупнейший специалист в области изучения структуры белков, лауреат Нобелевской премии Д. Кендрью выступил по английскому телевидению с серией лекций о молекулярной биологии. Они легли в ос-

нову книги «Нить жизни». Своим названием эта интересная книга обязана молекуле дезоксирибонуклеиновой кислоты.

Как это ни парадоксально, но в «нити жизни» древнегреческих богинь и в «Нити жизни» Д. Кендрью было кое-что общее. Современные ученые могут говорить о «нити жизни», вкладывая в это понятие совершенно конкретный смысл.

Возьмем, например, одну из широко распространенных и безвредных бактерий, кишечную палочку. Вся гигантская молекула ДНК в этой бактерии «упакована» в образовании, напоминающем крошечное ядрышко. В поперечнике оно равняется одной стотысячной доле миллиметра. Что и говорить, ничтожная величина! Если теперь



извлечь хитроумно уложенную в клубок огромную молекулу нуклеиновой кислоты, размотать его и вытянуть ДНК в одну линию, то длина ее составит миллиметр. Это в сто тысяч раз больше диаметра ядра, в котором была «уложена» молекула. Ну чем не настоящая нить жизни?!

Молекула ДНК передает от родителей к детям, от поколения к поколению всю наследственную информацию. Пожалуй, это самое удивительное свойство уникальной молекулы. Над разгадкой этого явления работали многие выдающиеся исследователи в разных странах. Некоторые вплотную приблизились к решению «загадки № 1», но удача сопутствовала только единицам.

Случайно это или закономерно? Как мы увидим в дальнейшем, «случай помогает только подготовленному уму».

Фотография самого близкого вашего товарища, если использовать научную терминологию, содержит ограниченную информацию об этом человеке. Вы знаете это очень хорошо, так как он ваш большой и старый друг.

Откровенно говоря, формула нуклеиновой кислоты, даже сведения о нуклеотидном составе ДНК не содержат достаточной информации, на основании которой можно было бы судить, каким способом происходит самовоспроизведение молекулы ДНК. И вот теперь со всей остротой встает вопрос: как расположены в пространстве атомы в молекуле ДНК?

Совершенно очевидно, что молекула ДНК не может быть плоской, как лист бумаги. Как и всякая другая молекула, она должна иметь пространственную структуру, объемность. Когда говорят о первичной структуре, подразумевают последовательность, в которой соединены простейшие составные части молекулы. Например, первичная структура белка — это последовательность аминокислотных остатков. Когда говорят о вторичной структуре ДНК, имеют в виду расположение ее полинуклеотидных цепей. Если бы речь шла о вторичной структуре белка, подразумевалось бы расположение, или, другими словами, укладка, полипептидных цепей.

Но молекулы органических веществ могут принимать и более сложные формы. Говоря о третичной структуре, имеют в виду форму, которую принимают полинуклеотидные цепи ДНК, или, например, способ укладки полипептидных цепей белка.

Итак, перед учеными со всей остротой встал вопрос: какова пространственная конфигурация молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты? Ответ на него был подготовлен независимо друг от друга учеными разных специальностей в разных странах. Но только трем из них удалось разгадать строение удивительной молекулы.

Два важных события уже совершились к этому моменту в научном мире. Во-первых, исследователи знали, что о взаимном расположении атомов в молекуле можно судить с помощью методов рентгеноструктурного анализа. А во-вторых, к этому времени уже были известны правила сочетания между собой азотистых оснований в молекуле ДНК, или, как их называют биохимики, правила Э. Чаргаффа. Конечно, деление на «во-первых» и «во-вторых» чисто условное. Оба эти события спокойно можно поменять местами или одновременно поставить на первое место.

В самом упрощенном виде рентгеноструктурный анализ можно представить так. Если на пути пучка рентгеновских лучей поместить какое-то вещество, на рентгеновской пленке обнаружится серия упорядоченно расположенных пятен. Они образовались за счет того, что рентгеновские лучи отразились от рядов упорядоченно расположенных молекул. Если у вас в руках такая рентгенограмма, остается только понять, что символизируют эти пятна.

А теперь пора рассказать и о второй предпосылке, о правилах Э. Чаргаффа. Он первый получил образцы ДНК очень высокой степени чистоты и провел тщательный анализ относительного числа азотистых оснований в каждом образце. Талантливый ученый обнаружил: из какого бы живого организма ни выделяли основания, количество А всегда равнялось Т, а количество Г равнялось Ц.

Было найдено, что молярная доза пуринов равна молярной дозе пиримидинов. Или, другими словами: А + [illegible] + Г = Ц + Т. Количество аденина и цитозина равно количеству гуанина и тимина. Сокращенно это правило записывают так: А + Ц = Г + Т. И что важное значение имеет отношение $\frac{Г + Ц}{А + Т}$.

Так была установлена комплементарность оснований, которые и составили сущность правил Э. Чаргаффа.

Полезно запомнить, что правила Э. Чаргаффа согласуются с одним из важных биохимических принципов. Они гласят: две молекулы, поверхности которых комплементарны, стремятся взаимодействовать и соединяться друг с другом, тогда как молекулы, не содержащие комплементарных поверхностей, не взаимодействуют. Д. Уотсон назвал это явление принципом избирательной «слипаемости» молекул.

Итак, научная почва, на которой должно вырасти открытие структуры ДНК, была подготовлена. Логично предположить, что это событие произойдет в одной из лабораторий, которые работали именно в этом направлении.

Так оно и случилось.

Двое из первооткрывателей пространственной организации ДНК работали в Англии, в Кавендишской лаборатории Кембриджского университета, которую возглавлял сэр Л. Брегг. Третий — в Кингз-колледже Лондонского университета.

Если бы зимой 1953 года кому-нибудь удалось заглянуть в скромную комнату, в которой работали Д. Уотсон

и Ф. Крик, он бы увидел примерно следующую картину. Старый шкаф и два лабораторных стола были плотно набиты книгами и негативами рентгенограмм. Стояли чем-то похожие на фантастические творения художника-абстракциониста сделанные из металлических пластинок и вращающихся сочленений модели молекул. Около стены возвышалась очень странная на вид металлическая конструкция. При более внимательном рассмотрении можно было обнаружить, что она сделана из нескольких обыкновенных в химической лаборатории штативов Бунзена, на которых в разных положениях закреплены металлические пластинки разной формы. Каждая символизировала одну из шести составных частей нуклеиновой кислоты: четыре — разные азотистые основания, одна — сахар, и еще одна — остаток фосфорной кислоты.

Со стороны могло показаться, что два молодых ученых — Д. Уотсон и Ф. Крик — играют в какую-то непонятную детскую игру, периодически перемещая металлические пластинки или вращая их в металлических сочленениях. При этом каждый поворот пластинки или перемещение их вдоль оси штатива вызывали, как правило, оживленную дискуссию. А дело заключалось в следующем. Необходимо было так расположить составные части металлической конструкции, чтобы дифракция рентгеновских лучей, рассчитанная теоретическим путем, полностью совпадала с рентгенограммами, полученными с образцов реально существующей ДНК.

Мы бы погрешили против исторической правды, если бы представили развитие событий только в спокойных академических тонах: тихая комната, мирная дискуссия двух ученых, размеренный образ жизни. Работа над расшифровкой структуры ДНК была напряженной, азартной, а мотивы чисто человеческих поступков действующих лиц не лишены недостатков...

Послушаем, что по этому поводу говорит один из авторов открытия, Д. Уотсон, имевший среди друзей прозвище «Честный Джим». «Действующих лиц, собственно говоря, было пятеро — Морис Уилкинс, Розалинд Фрэнклин, Лайнус Полинг, Фрэнсис Крик и я». Попробуем охарактеризовать действующих лиц, воспользовавшись для этих целей высказываниями самого «Честного Джима».

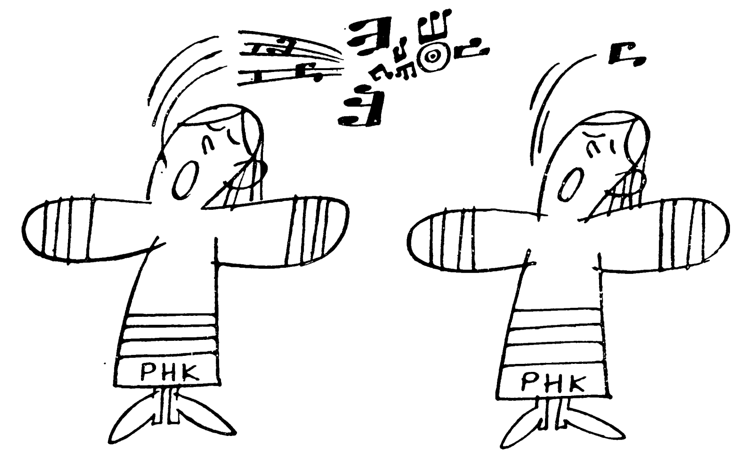
Итак, М. Уилкинс.

«В то время работа над молекулярным строением ДНК в Англии практически была вотчиной Мориса Уил-

кинса, работающего в Кингз-колледже. Как и Фрэнсис (Крик), Морис был физиком и также пользовался в своих исследованиях рентгенографическими методами. Было бы не слишком красиво, если бы Фрэнсис вдруг занялся проблемой, над которой Морис работал уже несколько лет. Дело осложнялось еще и тем, что оба они, почти ровесники, были хорошо знакомы и до второй женитьбы Фрэнсиса часто обедали и ужинали вместе, чтобы поговорить о науке».

Второе действующее лицо, по определению «Честного Джима», — Р. Фрэнклин, Д. Уотсон обычно называет ее Рози.

«Годы кропотливых, бесстрастных занятий кристаллографией наложили на Рози свой отпечаток. Нелегкое



кембриджское образование она получала не затем, чтобы растрачивать его на пустяки. Она твердо знала, что установить строение ДНК можно только чисто кристаллографическим путем».

Л. Полинг, работавший в Америке над разгадкой структуры ДНК, по определению Д. Уотсона, «...легендарный химик из Калифорнийского технологического института... Ведь Полинг не был бы величайшим из химиков, если бы не понял, что именно молекула ДНК — самая золотая из всех молекул».

Теперь следует привести характеристику, которую Д. Уотсон дал своему постоянному напарнику по работе — Ф. Крику.

«У него постоянно появлялись новые идеи, он весь за-

горался и тут же выкладывал их каждому, кто готов был его слушать».

«Быстрота, с которой он схватывал открытые другими факты и пытался найти их истолкование, часто заставляя сжиматься сердца его приятелей при мысли, что вот-вот он окажется прав и обнажит незрелость их ума, которая до сих пор оставалась скрытой от мира благодаря кембриджской сдержанности и благовоспитанности».

Среди действующих лиц, перечисленных Д. Уотсоном, остался он сам. Прозвище «Честный Джим», которое дали ему коллеги и друзья, конечно, кое о чем уже говорит. Следует добавить, что когда этот талантливый ученый приехал из Америки в Кембридж и должен был заниматься изучением структуры белка, ему исполнилось всего 24 года. Его суждения о самом себе нередко отличаются полной беспощадностью.

К тому моменту, когда Д. Уотсон и Ф. Крик начали яростный штурм ДНК, ситуация складывалась так. М. Уилкинс, много лет работавший в Англии над разгадкой строения ДНК, накопил огромный фактический материал и был близок к правильному решению задачи. Р. Фрэнклин — кристаллограф, работавшая с ним вместе, сумела получить отлично выполненные рентгенограммы ДНК. Судя по описанию Д. Уотсона, чисто человеческие отношения Р. Фрэнклин с ним самим, с М. Уилкинсом и Ф. Криком, особенно в начале работы, складывались далеко не лучшим образом.

Наконец, за несколько тысяч километров от Лондона, в Америке, «легендарный химик» Л. Полинг с не меньшим желанием, чем Д. Уотсон и Ф. Крик, хотел разгадать строение «самой золотой из всех молекул». Это подогревало азарт двух лондонских коллег в честном научном поединке с американцем.

Во всяком случае, Д. Уотсон писал: «Я надеялся, что критическая ситуация, вызванная наступлением Лайнуса на ДНК, заставит Мориса обратиться за помощью к нам с Фрэнсисом».

Истина рождалась в дискуссиях и спорах. В который раз обсуждалась очередная рентгенограмма. Снова и снова перестраивалась металлическая конструкция предполагаемой структуры ДНК. Временами им казалось, что строение ДНК разгадано. Но на следующий день наступало горькое разочарование. И наконец пришла удача. Фактически уже через несколько недель после начала работы исследователи поняли: решение почти что найдено.

О том, как это произошло, Д. Уотсон рассказывает: «Я подумал, а что, если каждая молекула ДНК состоит из двух цепей с одинаковой последовательностью оснований, а сцепляют эти цепи водородные связи между парами одинаковых оснований?

К полудню следующего дня от моей схемы не осталось камня на камне. Теперь Фрэнсис занимался только ДНК.

Я направился в лабораторию, где Фрэнсис, который на этот раз пришел раньше меня, раскладывал картонные пары оснований вдоль воображаемой оси. Примерно за час я расположил атомы, как того требовали и рентгенографические данные, и законы стереохимии. Получилась правозакрученная спираль с противоположным направлением цепей.

Фрэнсис повозился с моделью минут 15 и не нашел ошибок».

Согласно Д. Уотсону и Ф. Крику структуру ДНК можно представить следующим образом: две углеводнофосфатные цепи, идущие в противоположных направлениях и закрученные одна вокруг другой так, как могла бы закрутиться веревочная лестница, если бы ее вращали по продольной оси. Ступеньками в такой лестнице служили бы пары азотистых оснований, удерживаемых водородными связями. Эти пары были комплементарны, а именно: основанию А всегда соответствовало Т, а Г — всегда Ц.

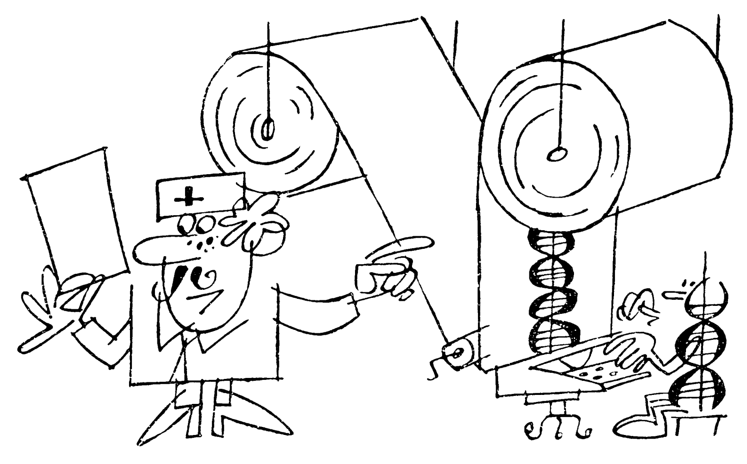
Таким образом, говоря уже современным языком, двойная спираль является правозаходной, полинуклеотидные цепи антипараллельными и комплементарными. Азотистые основания располагаются в одной плоскости приблизительно перпендикулярно к оси спирали. Если один миллиметр разделить на тысячу равных частей, а потом одну тысячную миллиметра снова разделить на тысячу, получим величину, которую называют ангстрем. Так вот, диаметр двойной спирали 20 ангстрем, а расстояние между параллельными плоскостями пар оснований 3,4 ангстрема.

«В самой золотой из всех молекул» существует упорядоченная жесткая система водородных связей между полинуклеотидными цепями. При этом всегда наблюдается определенная закономерность: последовательность оснований в одной цепи определяет последовательность в другой.

И вот наступил тот сладостный момент, когда работа

Д. Уотсона и Ф. Крика была завершена. Авторы решили послать готовую статью, которая являлась итогом их выдающейся работы, в журнал «Nature» («Природа»). Статья, насчитывающая всего 900 слов, начиналась так: «Мы предлагаем вашему вниманию структуру соли дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Эта структура имеет некоторые новые свойства, которые представляют значительный биологический интерес».

...Значительный биологический интерес... Авторы более чем скромны. Разгадка двуспиральной структуры ДНК была настоящим революционным взрывом в биологии. Еще бы, только теперь можно было представить, как происходит самовоспроизведение молекул ДНК при делении клетки.



Двойная спираль ДНК раскручивается. Одновременно вокруг каждой из раскрутившихся цепей формируются новые цепи. В результате этого процесса образуются две новые спирали. Каждая из них подчиняется правилам комплементарности азотистых оснований. А из этого следует, что в двух новых дочерних двойных спиралях та же последовательность оснований, которую имела исходная материнская молекула ДНК.

Мудра народная пословица: «Лучше один раз увидеть, чем сто раз услышать». Ученым всегда было заманчиво увидеть, каким образом копируется удивительная молекула ДНК. И не только увидеть, но и сфотографировать с помощью электронного микроскопа. Вопрос этот, как оказалось, совсем не простой для разрешения. Одна из

главных трудностей в том, что молекула ДНК в тканях животных чрезвычайно длинная. Более того, эта длинная молекула ДНК легко повреждается, или, как говорят биологи, очень лабильна. Поэтому выделить ее из ядра клетки в неповрежденном виде очень трудно.

А вот если бы удалось отыскать молекулу ДНК покороче? Наверное, тогда было бы легче понять и, главное, увидеть, как происходит самокопирование молекулы.

Несколько лет назад в биохимии произошло заметное событие. Было обнаружено, что ДНК содержится не только в ядре клетки, но и в других ее мельчайших образованиях, так называемых митохондриях. Исследователям в определенном смысле повезло. Митохондриальная ДНК из тканей животных сравнительно невелика, всего около пяти микрон. Поэтому выделить ее и приготовить для электронно-микроскопического исследования было проще.

Вскоре обнаружили, что митохондриальная ДНК имеет форму замкнутого кольца. Каким же образом снимается «копия» с такого кольца?

Исследования в этом направлении начались практически одновременно в нескольких странах: Советском Союзе, США, Голландии... И вот в Москве, в Институте биологии развития Академии наук СССР, в лаборатории профессора И. Збарского удалось сфотографировать митохондриальную ДНК в процессе ее удвоения. Ученые теперь увидели собственными глазами, как снимается копия с молекулы ДНК. Иными словами, как идет процесс репликации.

«Кольцо» митохондриальной ДНК сплетено из двух нитей. На одном из снимков, полученных с помощью электронного микроскопа, было отчетливо видно, как две нити ДНК расплелись на небольшом участке и на одной из нитей идет синтез новой молекулы ДНК. Иными словами, снимается копия. На второй нити синтеза ДНК не происходит.

На других снимках видно, как со временем кольцо ДНК расплетается все больше и больше, на одной из нитей продолжает строиться новая ДНК, а вторая, свободная, нить становится все длиннее и длиннее. Так продолжается до тех пор, пока полностью не снимается копия с одной нити. После этого начинается процесс удвоения второй, свободной, нити ДНК. Процесс этот идет с помощью фермента, который называется ДНК-полимераза. Остается добавить, что митохондриальную ДНК, о кото-

рой было только что рассказано, выделили из печени лабораторных крыс.

Двойная спираль молекулы ДНК стала как бы символом молекулярной биологии. Казалось бы, решен полностью один из важнейших вопросов биологии. Да, пожалуй, не только биологии, а всего естествознания. Но это спокойствие, конечно, было мнимым. Уже в 1978 году в журнале «Доклады Национальной академии наук США» была опубликована работа трех ученых из Индийского института науки в Бангалоре. В. Сасисекхарана, Н. Паттабирмана и Г. Гупта утверждали, что ДНК не имеет формы двойной спирали и что ее нити не перевиты относительно друг друга, а идут параллельно. Это исследование не было экспериментальным, а теоретическим — на молекулярных моделях и рассчитано с помощью ЭВМ. Сообщение не только вызвало волну скептических высказываний, но и породило серию новых экспериментальных поисков.

Усилиями многих исследователей была установлена, например, способность ДНК существовать в двух структурно различных формах: А и В. А-форма образовалась, когда вокруг молекулы ДНК количество воды уменьшалось. При этом пары оснований отодвигались от оси молекулы примерно на половину радиуса спирали. В-форма существовала тогда, когда в окружающей среде было много воды. В этом случае пары оснований располагались в центре спирали. Была высказана заманчивая гипотеза, что переходы ДНК из состояния А в В и В в А могут регулировать работу генов.

Было обнаружено, что двойная спираль молекулы ДНК непрерывно меняет свою закрученность. А профессор Гарвардского университета Д. Уонг установил, что при нормальных физиологических условиях спираль ДНК более раскручена, чем следовало из данных Уотсона — Крика.

Эти, а также многие другие исследования свидетельствовали о главном — о большой «подвижности» этой уникальной молекулы в живой клетке.

Сначала исследователям казалось, что молекула ДНК — это линейные цепи и что они ведут себя как «нормальные» линейные полимеры. Шло время. И вот обнаружили, что у некоторых вирусов ДНК имеет форму кольца. Потом выяснили, что даже линейная ДНК вирусов после внедрения вируса в клетку бактерии меняет свою форму и почему-то замыкается в кольцо. Дальше — больше. Нашли, что в молекуле ДНК две комплементар-

ные цепи обвивают одна другую, как тропические лианы. Образующиеся кольцевые замкнутые ДНК приобретают новые свойства по сравнению с линейными собратьями. В таком случае говорят о суперспирализованной ДНК.

Идет процесс суперспирализации ДНК, логично искать и соответствующий фермент.

И вот в 1976 году английский ученый Геллер с сотрудниками сообщили, что ими найден фермент гираза, который превращает линейную ДНК в сверхспираль. Интерес к гиразе резко возрос. Еще бы, ведь экспериментально было доказано, что перед процессом удвоения молекуле ДНК необходимо сначала закрутиться в сверхспираль. Естественно возникает вопрос: а для чего клетке нужна сверхспирализация ДНК?

Когда не хватает экспериментального материала, обязательно рождается много гипотез. Такое положение сложилось и при объяснении роли сверхспирализации.

Однако было очевидно, что если ДНК сверхспирализована, то развести ее две комплементарные цепочки значительно легче. А это обстоятельство имеет очевидный биологический смысл. В начале 80-х годов нашего столетия было также показано, что сверхспирализация оказывает большое влияние и на процесс снятия с молекулы ДНК копии РНК. Иными словами, на процесс транскрипции.

Так что «акции» сверхспирализованной ДНК, как говорится, продолжают расти.

У некоторых людей существует привычка в разговоре с собеседником вставлять «шпильки» — мелкие критические замечания разной степени ядовитости. Для чего они это делают, неизвестно, и эта особенность целиком лежит на их совести.

Так вот, в очень длинной молекуле ДНК, как оказалось, тоже встречаются «шпильки». Кто их вставил? Разумеется, природа, и все претензии, следовательно, надо адресовать к ней. А что такое «шпильки» в молекуле ДНК?

Исследователи чаще называют их «крестами». Кресты возникают в тех местах молекулы, где встречаются обратные повторы в нуклеотидной последовательности. Молекула ДНК при этом должна быть закручена в тугую спираль, сверхспирализована. Это наблюдение было сделано одновременно в двух лабораториях в начале 80-х годов нашего столетия.

Спрашивается, а для чего нужны «шпильки» в молекуле ДНК? А для того, считают ученые, чтобы они слу-

жили «знаками препинания» и облегчали белкам-ферментам «прочтение» нужных текстов, записанных в молекуле ДНК.

Следует отметить, что существование «шпилек» было за несколько лет до этого теоретически предсказано советскими исследователями А. Вологодским, А. Лукашиным, В. Аншелевичем и М. Франк-Каменецким.

Согласно классической модели ДНК представляет собой правозакрученную спираль. Это положение общеизвестно и вошло в учебники. И вдруг, как гром среди ясного неба, видный специалист в области молекулярной биологии, американский кристаллограф А. Рич обнаружил левозакрученную ДНК. В июне 1984 года ученый был среди гостей, приглашенных Академией наук СССР на Международный симпозиум «Перспективы биоорганической химии и молекулярной биологии». В беседе с корреспондентом журнала «Химия и жизнь» исследователь так рассказал об истории открытия левозакрученной спирали ДНК: «Много лет назад я очень хотел выяснить «устройство» ДНК, построив карту ее электронной плотности с высоким разрешением. Но тогда сделать это было нельзя. Недавно я вернулся к этой проблеме, но уже располагая другими, более совершенными техническими возможностями. Удалось закристаллизовать олигонуклеотид — отрезок, состоящий из шести пар оснований. Это позволило получить дифракционную картину с очень высоким (как говорят, атомарным) разрешением.

Первый же монокристалл, который мы проанализировали, содержал двойные спирали. Но что за спирали — левые! Было чему удивляться... Открытие так заинтересовало меня, что я решил детально изучить химию и биологию этой формы ДНК. Быстро выяснилось, что это типичная двойная спираль с уотсон-криковскими парами оснований, с двумя цепями, которые идут антипараллельно, с типичными водородными связями. И все-таки это была спираль левая, а не правая. Анализ показал, что такова еще одна стабильная форма двойной спирали, и мне показалось естественным, что природа могла бы найти применение этой форме в живых организмах».

Конечно, структура ДНК в основном соответствует модели Уотсона — Крика. Это правозакрученная спираль. Однако исследования А. Рича показали, что отдельные участки в ДНК могут быть закручены и наоборот.

Видный советский исследователь Г. Георгиев однажды остроумно сказал, что становление или крушение какой-

либо научной догмы часто сопровождается присуждением ученому Нобелевской премии. Так оно и случилось, когда в сороковых годах нашего столетия английская исследовательница Б. Макклинток показала, что есть участки ДНК, способные перемещаться из одного места генома в другое. Эта необычная особенность некоторых генов была доказана генетическими методами.

Спустя солидный отрезок времени открытие Макклинток было подтверждено методами современной молекулярной биологии Г. Георгиевым с сотрудниками в Институте молекулярной биологии АН СССР и В. Гвоздевым с сотрудниками в Институте молекулярной генетики АН СССР. В опытах на мухах дрозофилах было показано, что некоторые гены не имеют строго фиксированного места в хромосоме. Они были названы «мобильными диспергированными генетическими элементами» (МДГ). Другие исследователи называют их «прыгающими» или «кочующими». В геноме, например, дрозофилы открыто уже около 20 семейств прыгающих генов.

У всех прыгающих генов наблюдалась одна общая особенность: на их концах располагались одинаковые отрезки. Их называют длинными концевыми повторами. Если прыгающий ген состоит обычно из 5—10 тысяч нуклеотидных пар, то на концевой повтор приходится только 300—600 пар. Оказалось, что концевые повторы играют большую роль при синтезе РНК на молекуле ДНК, выступающей в роли матрицы. Наконец следует добавить, что прыгающие гены, по-видимому, широко распространены. Они уже обнаружены не только у мух дрозофил, но и у дрожжей, мышей.

Как показали исследования последних лет, гены «прыгают», как правило, редко, хотя при определенных условиях их прыгучесть может существенно возрастать. Но это, пожалуй, разговор уже для специалистов.

Быстро идет «биохимическое» время. В январе 1985 года в газете «Известия» была напечатана статья с броским названием: «Генные «взрывы»: гипотезы и факты». О чем шла речь в этой статье? Суть ее — информация о новых достижениях молекулярной генетики.

Считалось общепризнанным, что мутации — явление довольно-таки редкое, случайное, что мутации возникают в результате замены одного нуклеотида в молекуле ДНК на другой. Положение конкретных генов в молекуле ДНК весьма стабильно. Однако высказывались мнения, что наряду со стабильными генами существуют и нестабиль-

ные, подвижные. Предполагалось, что они могут в силу каких-то причин пуститься в «путешествие» и внедриться в стабильные гены родительских половых клеток. В результате этого в потомстве возникали мутации. И вот действительно в 1976 году в лаборатории Г. Георгиева в Советском Союзе и одновременно Д. Хогнесса в США были открыты нестабильные гены.

Интенсивные исследования развернулись в Институте общей генетики имени Н. И. Вавилова Академии наук СССР и в Институте молекулярной биологии Академии наук СССР.

В экспериментах на мухах дрозофилах Т. Герасимовой в Институте общей генетики было установлено, что важной причиной мутации являются именно нестабильные гены. В геноме диких дрозофил был обнаружен ген, способный «вырезать» сам себя из хромосомы. После скрещивания мух он перемещался по хромосоме эмбриона и внедрялся в новое место. При этом перемещался, как оказалось, не один подвижный ген, а множество нестабильных генов. И этот процесс происходил одномоментно, как некий «генный взрыв». В специальной научной литературе это явление получило название «транспозиционных взрывов».

Обнаруженное явление открывает новые возможности для селекционной работы. Действительно, выделенные подвижные гены могут явиться удобным инструментом для воздействия на всю молекулу ДНК или на ту ее часть, которая интересует ученых. Наконец, «транспозиционные взрывы» генов, возможно, играют большую роль в эволюционном процессе развития живых организмов, в скачкообразном образовании новых видов.

Эпоха «великих географических открытий» в молекулярной биологии только начинается. Только сейчас мы осознали, как мало знаем о молекуле дезоксирибонуклеиновой кислоты. Так что работы хватит на всех и не на одно поколение.

Наш короткий рассказ о структуре «самой золотой молекулы» подошел к концу. В 1962 году Д. Уотсон и Ф. Крик были удостоены Нобелевской премии за установление структуры ДНК — главного генетического материала клетки, хранящего всю информацию о наследственных признаках организма. Ученые в разных странах с глубоким удовлетворением встретили сообщение, что одновременно с этими исследователями за разгадку структуры ДНК Нобелевской премией был награжден и М. Уилкинс.

...И ее родные сестры

Рибонуклеиновые кислоты, безусловно, заслуживают отдельного рассказа.

РНК несут в клетке множество обязанностей. В зависимости от выполняемой функции и структуры молекулы РНК могут быть разделены на различные классы: гетерогенная ядерная РНК (сокращенно гя-РНК), матричная РНК (м-РНК, ее называют также информационная), транспортная РНК (т-РНК), рибосомная РНК (р-РНК).

Значение гетерогенной ядерной РНК пока еще полностью не выяснено. Предполагают, что она служит источником нуклеотидных оснований.

Матричная РНК передает информацию от ДНК к рибосоме. Она используется для синтеза белков и представляет собой копию некоторой части генетической информации, заключенной в ДНК.

Транспортная РНК, как и следует из ее названия, транспортирует аминокислоты на «белковую фабрику» — рибосомы.

Рибосомная РНК является в основном структурным элементом. Она непосредственно участвует в специфическом взаимодействии с рибосомными белками.

Кроме того, надо учитывать и другие важные обязанности, которые выполняет РНК. Она может быть носителем генетической информации у некоторых вирусов, например, у вируса гриппа, вируса табачной мозаики, ряда опухолеродных вирусов, некоторых мелких бактериофагов.

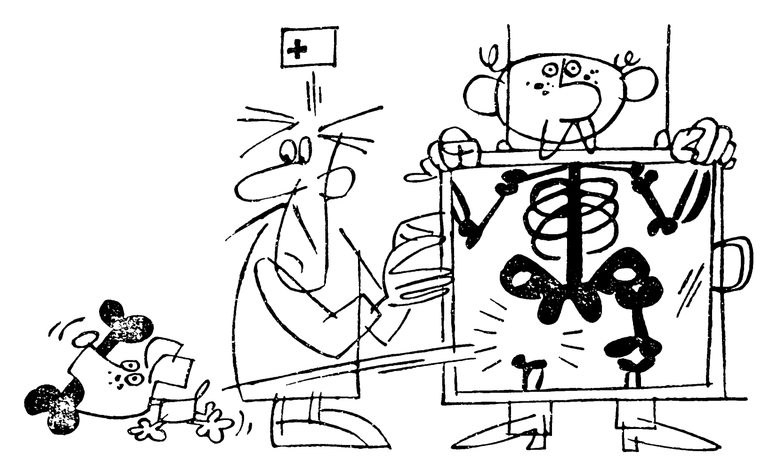
Фундаментальные, многолетние исследования макромолекулярного строения рибонуклеиновых кислот были проведены талантливым советским ученым, академиком А. Спириным, его сотрудниками и учениками. Уже в 1963 году ими было доказано, что молекула РНК построена из единой, непрерывной цепи. Молекулы высокополимерной РНК обладают вторичной и третичной структурами. Полинуклеотидные цепи этой нуклеиновой кислоты построены по типу спиралей уже хорошо известной нам ДНК. Спиральные участки есть не только в высокополимерных вирусных и рибосомных РНК, но и в низкомолекулярных, транспортных РНК. Рентгенографические исследования показали, что в молекулах различных РНК есть двухтяжевые спирали, весьма похожие на те, которые так характерны для ДНК. В составе молекулы РНК,

помимо настоящих спирализованных участков, есть спирали с «дефектами» и петлями.

Известный советский ученый и один из создателей молекулярной биологии, академик В. Энгельгардт, сказал, что, по его мнению, одной из наиболее характерных черт молекулярной биологии является трехмерность.

Какова же третичная структура РНК? Есть ли в молекуле РНК четко организованная укладка спиральных участков?

РНК может существовать в нескольких состояниях, или, иными словами, в нескольких конформациях. При одних условиях РНК может иметь форму асимметричной, но компактной палочки. Изменяя условия, можно превратить палочку РНК в плотный клубочек. Еще



повысив температуру раствора или переводя РНК в бессолевую среду, можно добиться, что РНК перейдет в состояние развернутых нитей.

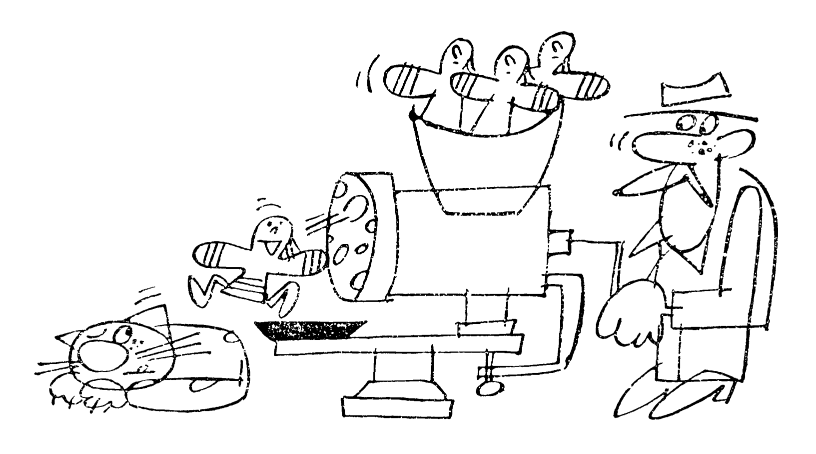
Путь к разгадке третичной структуры РНК оказался не менее тернистым, чем при расшифровке двухспирального строения «самой золотой» молекулы — молекулы ДНК.

Более десяти лет назад в Советском Союзе проходил очередной международный симпозиум по химии природных соединений, организованный Академией наук СССР при поддержке Международного союза теоретической и прикладной химии. В его работе приняли участие более полутора тысяч ученых из сорока стран мира. Это был представительный форум специалистов.

За несколько дней до открытия международного симпозиума ученых начали работать так называемые пресимпозиумы, которые служили составной частью самого симпозиума. Одним из председателей такого заседания был академик В. Энгельгардт. Работа совещания была посвящена одному вопросу — структуре и функции РНК.

Мне часто приходилось слушать выступления и доклады В. Энгельгардта. Более того, студентом я посещал его блестящие лекции по биохимии в Московском университете, работал в его лаборатории.

И на этом международном симпозиуме выступление В. Энгельгардта было выслушано с огромным вниманием. «Если пять лет назад, — сказал ученый, — установление строения каждой очередной транспортной РНК было ми-



ровой сенсацией, то сегодня все методики настолько разработаны, что любой мало-мальски квалифицированной группе химиков достаточно полгода для того, чтобы выделить и очистить очередную транспортную РНК, а затем установить ее первичную структуру, то есть последовательность входящих в ее состав семи-восьми десятков нуклеотидных звеньев. Поэтому сегодня усилия направлены главным образом на то, чтобы установить третичную структуру этой транспортной РНК».

Другой видный советский биохимик, академик А. Спирин, отметил, что во многих лабораториях удалось получить кристаллические препараты транспортной РНК, пригодные для рентгеноструктурного анализа. «Модели-то можно придумать, — сказал тогда А. Спирин, — а вот

доказать, что та или иная модель соответствует действительности, может только рентгеноструктурный анализ». К моменту работы симпозиума в некоторых лабораториях удалось закристаллизовать около пятнадцати транспортных РНК, многие из которых были вполне готовы для рентгеноструктурного анализа.

Прогнозы оказались правильными. Ранней весной 1973 года группа ученых Массачусетского технологического института в Америке опубликовала работу, в которой сообщалось: методом рентгеноструктурного анализа определено строение фрагмента двойной спирали РНК. Он состоял из двух пар азотистых оснований гуанин — цитозин: $\frac{\text{Г — Ц}}{\text{Ц — Г}}$. Авторам удалось закристаллизовать динуклеотид Г — Ц. И вот рентгенограммы кристаллов этого динуклеотида позволили прямым путем «увидеть» повторяющийся элемент двойной спирали.

Чрезвычайно любопытно, что, по данным этих ученых, транспортная РНК представляет собой спирально сплетенную молекулу, причем сплетенную в форме L-образного крючка. Размер — восемь миллионных долей миллиметра.

С момента, когда проводились эти исследования, прошел значительный промежуток времени. Сегодня для выяснения вторичной и третичной структур РНК применяют различные методы исследований, например рентгенографический. В кристаллическом виде пока получены только различные транспортные РНК.

В 1965 году впервые удалось определить последовательность оснований в транспортной РНК. В настоящее время структура этой РНК может быть представлена довольно-таки определенным образом. Показано, в частности, что молекула транспортной РНК по своим внешним очертаниям напоминает букву L. Вторичная структура РНК напоминает «клеверный лист». Молекула имеет в толщину около 22 ангстрем, а длина обоих колен равняется 70—73 ангстремам.

А почему в природе существует столько рибонуклеиновых кислот? Не одна, не пять, не десять, а значительно больше?

Чтобы ответить на эти вопросы, надо рассказать о биологической роли нуклеиновых кислот. Открытие, которое произвело революцию в биологии в XX веке, фактически состоялось во второй половине прошлого века. Но биологическая значимость нуклеиновых кислот оста-

валась неясной практически до самого последнего времени.

Шли сороковые годы нашего столетия. И вот фактически одновременно в нескольких странах ученые обнаружили интересное явление. В Советском Союзе Б. Кедровский, в Бельгии — Д. Браше, в Швеции — Т. Касперсон заметили, что в тех местах ткани, где синтез белка идет более интенсивно, и нуклеиновых кислот больше. Сегодня участие нуклеиновых кислот в биосинтезе белка неопровержимо доказано.

Как известно, строительным материалом для биосинтеза белка служат аминокислоты. Но для того, чтобы строительный материал можно было использовать, аминокислоты должны быть активированы. Этот процесс идет



при обязательном участии аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ), богатого свободной энергией соединения. Затем активированная аминокислота реагирует с транспортной РНК (т-РНК). Каждая индивидуальная аминокислота имеет персональную т-РНК. Из этого следует, что т-РНК должно быть никак не меньше, чем самих аминокислот. Т-РНК транспортирует аминокислоту к местам синтеза белковой молекулы. Синтез белка происходит в крошечных по размеру специальных клеточных образованиях, которые называются рибосомами. Любопытно, что сами рибосомы состоят на 55—65 процентов из РНК и на 35—45 из белка. Рибосомы вполне можно уподобить настоящему конвейеру по сборке белковых молекул.

Если в молекуле ДНК «записана» наследственная информация, то при синтезе белка эта информация должна передаваться с помощью какого-то посредника. В 1961 году настоящую научную сенсацию произвело сообщение Ф. Жакоба и Ж. Моно, которые объявили о существовании такого «посредника». Им оказалась молекула РНК, которая, в свою очередь, синтезировалась на молекуле ДНК. В этом случае молекула ДНК служила настоящей матрицей, на которой строилась молекула рибонуклеиновой кислоты.

Эта РНК — посредник получила название информационной, или матричной РНК, или сокращенно м-РНК. М — начальная буква английского слова «месинджс» — «посыльный». Функция м-РНК состоит в том, чтобы извлекать информацию оттуда, где она хранится, и доставлять туда, где она используется.

М-РНК характеризуется высокой степенью метаболизма, или, иначе, высокой подвижностью. Она способна образовать с ДНК молекулярные комплексы, а ее первичная структура соответствует структуре определенных участков ДНК. Отсюда следует важный вывод: истинной матрицей для синтеза белка служит посредник, который переносит информацию от ДНК к рибосоме.

При синтезе белка из аминокислот сначала образуются полипептидные цепи. Синтез полипептидной цепи происходит на рибосоме.

В самом общем виде процесс идет так. Первая стадия белкового синтеза — стадия активации. При этом аминокислота взаимодействует с соответствующей ей транспортной РНК за счет энергии, содержащейся в молекуле аденозинтрифосфорной кислоты.

С одного конца транспортной РНК имеется тройка нуклеотидов, называемая антикодоном. Этот антикодон узнает определенный кодон в нуклеотидном тексте. Узнавание основывается на принципе комплементарности, с которым мы уже знакомы.

К другому концу молекулы транспортной РНК присоединяется аминокислота. Но аминокислот-то в организме двадцать, а нужно выбрать только одну! Так вот, подбирает нужную аминокислоту специальный фермент, который называют кодазой. Значит, на 20 аминокислот приходится 20 кодаз и не менее 20 транспортных РНК. Каждая аминокислота имеет повышенное сродство к своей тройке нуклеотидов — к своему кодону.

Одним словом, биохимик сказал бы так: транспортные

РНК читают нуклеотидные тексты и переводят их на язык аминокислот.

Наконец, следует отметить, что все транспортные РНК построены в принципе одинаково. Они примерно одной длины и имеют одинаковую трехмерную структуру. Но у каждой транспортной РНК своя собственная, индивидуальная последовательность нуклеотидов.

Со времени открытия транспортной РНК прошло три десятилетия. За это время разгаданы нуклеотидные последовательности более 200 разновидностей этой удивительной рибонуклеиновой кислоты.

Итак, аминокислота, как баржа на буксире, транспортируется к месту сборки белковой молекулы, к рибосоме. Нос этого «буксира» непростой. Он чем-то напоминает ключ, который будет искать свою «замочную скважину» на молекуле информационной РНК. Найдя свое место на молекуле м-РНК, т-РНК прикрепляется к нему и продолжает удерживать доставленную аминокислоту. К ней подходит последнее звено строящейся полипептидной (белковой) цепи. Аминокислота «отцепляется» от транспортной РНК и присоединяется к белковой молекуле. Одновременно с этим информационная РНК перемещается по рибосоме и готовится к встрече с новой аминокислотой, которая будет доставлена другой транспортной РНК.

Рост полипептидной цепи заканчивается, когда соответствующий «сигнал» о прекращении синтеза поступает от той же информационной РНК. Полипептидная цепь отделяется от рибосомы.

Одним из лучших доказательств любой биохимической гипотезы является возможность провести процесс, характерный для живой клетки, в пробирке, на лабораторном столе. Сегодня удается воспроизвести биосинтез белка в бесклеточных системах.

В начале 80-х годов нашего столетия появились исследования, на основании которых можно было сделать очень важный вывод: РНК может выполнять еще одну биологическую функцию — выступать в роли фермента. Дело заключается в следующем. Хорошо известно, что на гене (молекуле ДНК) имеются участки, не несущие никакой информации. Если на таком гене синтезируется его РНКовая копия, то эта копия затем «дозревает». Проще говоря, в это время она освобождается от участков, не несущих информацию. Процесс «дозревания» ученые называют сплайсингом. Во время сплайсинга мо-

лекула РНК сначала разрезается в двух местах, а затем сшивается.

Естественно было предположить, что процессом «дозревания» командует какой-то фермент. И вот в 1982 году были опубликованы результаты опытов, из которых следовало: в роли фермента выступает сама молекула РНК. Авторы этих исследований считают, что именно участки молекулы, не несущие генетической информации, выступают в роли фермента. Таким образом, идет речь об открытии «самообслуживающейся» РНК. А если это так, то существенно расширяются наши представления о возникновении и развитии жизни на нашей планете. Ведь способность воспроизведения себе подобных является одним из характерных признаков живого организма.

Возникает еще один вопрос вопросов. А что регулирует работу самих генов? Откуда поступает команда снимать или не снимать копию с молекулы ДНК?

Речь идет о белках-регуляторах. Одни из них, активаторы, дают разрешение на процесс копирования, другие — репрессоры его запрещают. Но как белок-регулятор узнает нужную ему последовательность нуклеотидов в молекуле ДНК?

И вот в начале 80-х годов были проведены большие исследования ученых Канады и США, которые показали, что во всех изученных ими белках-регуляторах имеется характерная особенность в структуре — две альфа-спирали в молекуле белка практически полностью вписывались в спиральные желобки молекулы ДНК. Происходило нечто, напоминающее стыковку кораблей в космосе. Только при стыковке белковой и РНКовой молекул происходит следующее: между парами нуклеотидов и аминокислотных остатков возникают водородные связи. И таким образом белки-регуляторы узнают последовательность нуклеотидов в молекуле ДНК.

В лаборатории известного ученого, вице-президента Академии наук СССР Ю. Овчинникова висел забавный, но полный глубокого смысла плакат, талантливо нарисованный кем-то из младших научных сотрудников. Первобытный человек, одетый в косматые звериные шкуры, палицей замахнулся на маленькую, хрупкую и беззащитную молекулу. Несмотря на выдающиеся успехи молекулярной биологии, некоторые исследователи считают, что работы по изучению белковой молекулы достигли в своем развитии примерно уровня охоты людей каменного века

на мамонта. Так что эпоха «великих географических открытий» в молекулярной биологии только начинается.

Кое-что об обратном списывании

Научные истины стареют. То, что сегодня кажется незыблемым, завтра может быть изменено, а признание научных положений «бесспорными» всегда опасно. От них всего шаг до догматизма, оперирующего неизменными понятиями без учета новых данных науки.

Вот как порой драматически развивались события в еще одном направлении физико-химической биологии.

В молекулярной биологии восторжествовал принцип, который можно выразить формулой: ДНК → РНК → белок. Основной путь передачи наследственных признаков был доказан таким огромным количеством экспериментальных работ, что многим биологам он стал казаться единственно возможным. И тогда произошло событие, которое произвело научную сенсацию.

Мало кому известный вирусолог из университета штата Висконсин Г. Темин выступил с крамольно звучащим сообщением. Он сумел убедить своих недоверчивых коллег, что в живых клетках, зараженных РНК-содержащими онкогенными вирусами, вирусная РНК служит матрицей для синтеза ДНК. В незыблемую, казалось, формулу ДНК → РНК → белок, настаивал Г. Темин, должна быть внесена существенная поправка ДНК ⇄ РНК → белок. Непосвященным эта короткая стрелка на схеме, нацеленная на ДНК, мало о чем говорила. Но для специалистов-биохимиков она сначала казалась или плодом необузданной фантазии автора, или результатом ошибочно поставленного опыта.

Представление о том, что вирусы могут быть причиной раковых заболеваний, родилось сравнительно давно, в начале нашего столетия. Но почему вирус, вызвавший опухоль, нередко в ней не обнаруживается? Почему он исчезает? Или «мавр сделал свое дело, мавр может уйти»?

По мнению выдающегося советского ученого Л. Зильбера, когда опухолеродные вирусы проникают в клетку, их наследственный аппарат сливается с клеточным. Таким образом, раковая клетка сохраняет сведения вирусного наследственного аппарата. И не только сохраняет, но и передает их потомству. Но наследственный аппарат клетки — это огромные молекулы ДНК. Значит, логично

допущение: онкогенный вирус передает свою раковую информацию с помощью молекулы ДНК. А если в этом вирусе нет ДНК, то с помощью чего он ухитряется передавать свою информацию?

У онкогенных РНК-содержащих вирусов генетический материал состоит именно из РНК, о чем свидетельствует их название. Ну а если так, то дальше должны произойти следующие события. Генетическая информация, навязанная клетке онкогенным РНК-содержащим вирусом, превращает ее в злокачественную. Более того, злокачественность наследуется и без изменений передается при делении материнской клетки дочерним. Эта показавшаяся сначала явно крамольной идея была высказана Г. Теминым в 1964 году.



В июне 1969 года другой ученый, С. Спигелмен, выступил на заседании Лондонского Королевского общества с горячей речью в поддержку идей Г. Темина. Из упрямого чудака Г. Темин превращался в мудрого провидца.

Нельзя думать, что Г. Темин начинал свою работу на голом месте. Достаточно сказать, что за несколько лет до сообщения этого талантливого ученого группа советских ученых во главе с профессором С. Гершензоном обнаружила перенос генетической информации от РНК к ДНК.

Весной, в мае 1970 года, на X Международном конгрессе в Хьюстоне Г. Темин выступил с новым сообщением.

У вируса саркомы Рауса хранилищем генетической

информации служит молекула РНК. Но когда этот вирус проникает в живую клетку, на РНК-матрице синтезируется уже не РНК, а молекула ДНК. Затем молекула ДНК удваивается. В этих реакциях обязательно должен участвовать и фермент, ответственный за сборку молекулы ДНК-полимеразы.

Раньше думали, что полимераза отвечает только за сборку молекулы ДНК или молекулы РНК. А согласно Г. Темину сборка молекулы ДНК происходила на матрице РНК. Поэтому и фермент поначалу стали называть довольно-таки сложно: РНК-зависимая ДНК-полимераза. Но название было явно громоздким. Необходимо было попроще. Фермент нарекли именем обратная транскриптаза.

Существует старинная русская присказка: «Скоро сказка сказывается, да не скоро дело делается». Однако при исследовании обратной транскриптазы и, следовательно, всего процесса обратной транскрипции события развивались иначе. И быстро сказывалась сказка, и быстро делалось дело.

Обратная транскрипция, или, иными словами, процесс «обратного» списывания информации, привлек пристальное внимание ученых. Работа Г. Темина еще не была опубликована, а слухи о его опытах быстро распространились среди ученых и вызвали настоящую волну экспериментальных исследований.

После сенсационного сообщения Г. Темина события разворачивались как в хорошем приключенческом рассказе. Когда молодой ученый вернулся с заседания, ему позвонил Д. Балтимор. Он работал с другим РНК-содержащим опухолеродным вирусом и нашел, что в нем тоже есть фермент, который способен синтезировать молекулы ДНК. Вот об этом своем открытии он и решил сообщить Г. Темину. Тот ответил, что уже знает об этом, и, в свою очередь, поинтересовался, откуда все стало известно Д. Балтимору.

И вот тут выяснилось, что оба ученых открыли это независимо друг от друга. Обратите внимание: независимо друг от друга. Это очень характерно для развития науки. Сработала диалектическая закономерность: уровень знаний, накопленные факты и наблюдения обязывали сделать необходимые выводы. И они были сделаны.

Так, в 1970 году в июньском номере солидного научного журнала были одновременно напечатаны две статьи. Одна рассказывала о работах, проведенных Г. Теминым

совместно с японским исследователем С. Мизутани. Другая была написана Д. Балтимором.

Вскоре на гребне волны оказался другой ученый — С. Спигелмен. В середине июня 1970 года он доложил на собрании Лондонского Королевского общества: в нашей лаборатории аналогичный фермент обнаружен в шести онкогенных вирусах.

Поток исследований нарастал. Накал научных страстей достиг наивысшей точки, когда в ноябре 1970 года Р. Галло сообщил: в нашей лаборатории, в Национальном институте рака США, обратная транскриптаза обнаружена в крови трех больных острой формой лейкоза и не найдена в крови здоровых людей.

Возникает вопрос: а за какие практически осуществимые идеи сражались действующие лица?

Если бы удалось доказать, что обратная транскриптаза или любой другой фермент существует только в раковой клетке, появилась бы возможность создать лекарство, которое бы избирательно действовало на этот фермент. Если бы удалось разрушить такой фермент, вероятно, можное было бы убить и раковую клетку.

Некоторые исследователи стали с ожесточением изучать различные производные антибиотика, который носит название рифампицина. Это лекарство активно вмешивалось в процессы транскрипции. Итальянская фармацевтическая фирма, выпускающая рифампицин и заинтересованная в сбыте своего товара, организовала даже научное заседание, посвященное изучению проблемы обратной транскрипции. Но, увы, вскоре началось второе действие биохимической драмы...

События развертывались стремительнее, чем можно было ожидать. Очень скоро один из ученых, Д. Тодаро, доказал: фермент обратная транскриптаза содержится и не в онкогенных вирусах. И уже совсем было грустно слышать всем, кто лелеял радужные мечты о наметившихся путях решения проблемы лечения рака, когда несколько ученых сообщили: обратная транскриптаза обнаружена в здоровых клетках. Затеплившиеся надежды рухнули. Обратная транскриптаза оказалась нехарактерной ни для онкогенных вирусов, ни для раковых клеток.

Увы, дороги молекулярной биологии не усыпаны только розами.

После сенсационного сообщения Г. Темина прошло шесть лет. Открытие выдержало проверку временем. Но-

белевскую премию по физиологии и медицине за 1975 год присудили двум талантливым исследователям — Г. Темину и Д. Балтимору.

Кстати заметим, что сам термин «обратная транскриптаза» был предложен одним анонимным автором журнала «Nature» («Природа») в 1970 году. Как это иногда бывает, термин, как говорится, «прижился» и прочно укоренился в научной литературе. С тех пор прошло более 15 лет. Биохимическая жизнь обратной транскриптазы вошла в свои берега.

Сегодня существование потока информации в направлении РНК → ДНК не вызывает удивления у биохимиков. В термодинамическом отношении этот поток мало чем отличается от наиболее часто встречающегося потока ДНК → РНК. Сейчас известно, что обратная транскриптаза кодируется геномом РНК-содержащего опухолеродного вируса. Для своей работы фермент требует затравки. В качестве нее используют ту или иную транспортную РНК, у которой последовательность нуклеотидов комплементарна 5′ (штрих) — концу вирусной РНК.

В 1976 году Г. Бауэром и П. Хофшнейдером из куриных яиц была выделена еще одна обратная транскриптаза. Фермент был выделен из яиц, не зараженных лейкозным вирусом, и от кур разных пород. Это говорило о том, что обратная транскриптаза кодировалась не вирусом, а клеткой. Какую роль она играет в нормальной клетке, остается пока неясным.

Наконец, следует добавить, что в настоящее время обратная транскриптаза широко применяется при исследовании специфических генов. Для этого из клеток сначала выделяют информационную РНК, а потом получают нужную фракцию. И уже на ней при помощи фермента синтезируют комплементарную ДНК.

В стеклянной колыбели

Синтезировать ген — эта дерзкая мечта двадцать лет назад казалась неосуществимой. Но достижения молекулярной биологии скоро позволили вплотную подойти к ее воплощению.

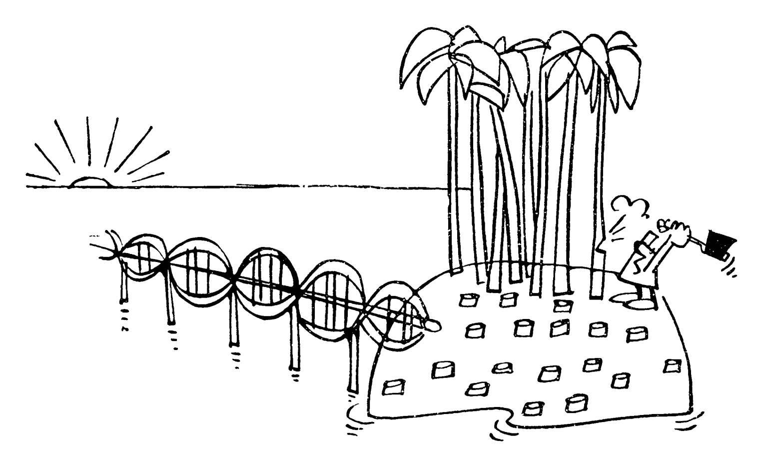
В 1965 году было разгадано строение первой транспортной РНК.

Р. Холли установил первичную структуру аланиновой транспортной РНК, той, что переносит к месту сборки белковой молекулы аминокислоту аланин. Результа-

ты его исследований вызвали настоящую цепную реакцию и привели к серии других выдающихся достижений. Среди них едва ли не первое место занимает синтез гена в лаборатории Х. Кораны. Это о нем один из крупнейших биохимиков нашего времени, А. Корнберг, сказал: «То, что вы сделали, — это атомная бомба 1980 года».

Как развивались события, предшествующие синтезу гена?

Сам Х. Корана как-то сказал, что решение синтезировать ген было принято тотчас же, как он узнал от



Р. Холли последовательность нуклеотидов в аланиновой транспортной РНК. Успех дела обеспечили ряд обстоятельств. Х. Корана в совершенстве овладел химией нуклеотидов и умел целенаправленно создавать связи между нужными нуклеотидами.

Способность нуклеотида вступать в реакции весьма многообразна. Если только так можно выразиться, нуклеотид обладает норовистым характером. Важно заставить это элементарное звено подчиняться желанию экспериментатора и обязать нуклеотид вступать в нужные для химика реакции. В лаборатории Х. Кораны сумели полностью обуздать непокорные нуклеотиды.

Программа исследований по синтезу гена делилась на несколько этапов. Прежде всего нужно было синтезировать блоки, состоящие из 4—20 нуклеотидов. Такие блоки химики называют олигонуклеотидами.

Полученные химическим путем блоки нуклеотидов

соединялись в две нити, которые были комплементарны. А вот чтобы связать готовые олигонуклеотиды в единую цепь, использовали фермент, который умеет «сшивать» концы этих блоков, лигазу.

Итак, можно взять нуклеотидный блок, состоящий из 20 нуклеотидов. Добавить к нему два других блока, каждый из которых тоже состоит из 20 нуклеотидов. Половина каждого из этих двух блоков должна быть комплементарна половинкам первого нуклеотида. Если теперь смешать в одной колбе растворы всех трех блоков, то произойдет самосборка. В результате образуется фрагмент двухцепочечной молекулы ДНК. Но пока в этой новой двухцепочечной молекуле каждая из цепочек составлена из отдельных блоков. Если теперь к раствору добавить фермент лигазу, то блоки будут «пришиваться» по концам нуклеиновой кислоты. Таким образом, можно последовательно удлинять «нить жизни». Действуя как опытный дирижер, умело сочетая методы химического и биологического синтеза, Х. Корана синтезировал ген аланиновой транспортной РНК, ответственной за перенос аминокислоты аланина.

Но это был только первый шаг. Работа продолжалась дальше. Важным достижением химии и молекулярной биологии явился синтез двухцепочечного фрагмента ДНК, кодирующего тирозиновую транспортную РНК и ее предшественник у кишечной палочки. Результаты этих фундаментальных работ были опубликованы Х. Кораной и сотрудниками в 1976 году.

Однажды Х. Корану спросили, какие события в его жизни запомнились ему больше всего. «Были очень волнующие моменты, — ответил ученый. — Например, когда мы впервые в начале 1968 года (это было 9 января, в день моего рождения) применили ДНК-лигазу и увидели, что с ее помощью можно сшивать олигонуклеотиды... Дни, подобные этому, редки». В 1968 году Х. Коране совместно с двумя другими выдающимися биохимиками М. Ниренбергом и Р. Холли была присуждена Нобелевская премия по медицине и физиологии за расшифровку генетического кода.

Как работал прославленный биохимик Х. Корана? В чем секрет его замечательных достижений?

Х. Корана родился в 1922 году в Индии в бедной многодетной семье. Только одному ему посчастливилось получить высшее образование. Сначала он окончил Пенджабский университет, потом учился в Англии и в Швей-

царии. Х. Корана прошел хорошую химическую подготовку. Достаточно сказать, что в Англии он работал у крупнейшего специалиста по химии нуклеотидов А. Тодда.

В 1960 году Х. Корана обосновался в Институте исследования ферментов в американском городе Мадисон. Затем ученый перешел работать в одно из наиболее известных и богатых высших учебных заведений США — Массачусетский технологический институт.

Все, кто сталкивался со знаменитым ученым, отмечают его удивительную простоту и непринужденность. Х. Корана как-то сказал, что в своих сотрудниках прежде всего ценит преданность работе. «Я не люблю, — говорит ученый, — чтобы сотрудники работали на меня, я люблю, чтобы они работали со мной... в одной упряжке. Я не думаю, чтобы мои сотрудники сами стали работать так много, как работаю я, но когда они видят, как я работаю, то они начинают работать все интенсивнее и интенсивнее. Потом они видят, что могут сделать еще немножечко больше, потом еще немножко больше. И это их захватывает, а потом у них возникает чувство свершения...»

Х. Корана склонен к философским обобщениям. Он не любит скоропалительных решений. Если ему предстоит обобщить экспериментальный материал и написать большую статью, он берет двухдневный запас бутербродов и удаляется в уединенный домик. «В науке сама единица времени, — как-то сказал ученый, — зависит не от скорости мышления, а от глубины мысли».

Лаборатория, которой руководил Х. Корана, была необычная. Ее состав периодически обновлялся. Большинство сотрудников — молодые ученые из разных стран мира: американцы, англичане, индийцы, японцы, итальянцы, норвежцы... Работали здесь и ученые из Советского Союза. Пробыв вместе два-четыре года, сотрудники покидали лабораторию и возвращались к себе на родину. На смену им приезжали новые, желающих учиться у знаменитого исследователя было много.

Все сотрудники в коллективе — опытные, квалифицированные специалисты. Поэтому профессор не тратил время на обучение молодых ученых. И еще одна особенность была присуща лаборатории Х. Кораны. Он любил, чтобы группа исследователей была небольшой. Любопытно, что над синтезом гена аланиновой транспортной РНК работала группа из 13 человек.

Трудовой день в лаборатории начинался в 8 часов утра и затягивался до ночи. Желающим экспериментировать в любое время суток, в воскресенья и праздники выдавался ключ от института.

Х. Корана лекций не читал, семинаров не вел. Все свои силы он отдавал научной работе.

Ученый бывал в Советском Союзе. Он хорошо знаком с работами видных советских специалистов в области молекулярной биологии. «А. Спирин, А. Баев, — говорил он, — работают великолепно. Сотрудники Ю. Овчинникова сделали отличные исследования по белку и мембранам клетки».

Больше всего в лаборатории Х. Кораны поражало необыкновенное трудолюбие и его самого, и всех его сотрудников. Один из секретов успеха выдающегося биохимика — умение предельно глубоко разрабатывать идеи экспериментальных исследований, точное представление о конечной цели работы.

Однажды кто-то из приехавших специалистов пошутил: мы работаем в лаборатории так много, что можем не заметить, как мимо пройдет жизнь. Ответ, который он услышал, был краток и точен: «Наука — это жизнь». Именно в этом самый главный секрет удивительных научных достижений Х. Кораны.

Генная инженерия

«Когда я был мальчишкой в Чикаго, ученый представлял собой плохо оплачиваемого, не от мира сего мечтателя, умного или даже гениального, но не способного сообщить публике что-нибудь более значительное, чем школьные истины. Потом появился Оппенгеймер и атомная бомба, и физики стали важными персонами, без которых ни мы, ни генералы теперь жить не можем. Другое дело — биологи. Никто не думал, что они могут представлять для кого-нибудь угрозу: да они скорее вырастят полезный гибридный злак или в один прекрасный день вылечат рак. И вдруг говорят, что ДНК, материал, составляющий наши гены, может всех нас уничтожить и... что мы, биологи, имеем теперь свою собственную дьявольскую бомбу».

Эти слова принадлежат лауреату Нобелевской премии Д. Уотсону, профессору, члену Национальной академии наук США, Американской академии искусств и наук и Датской Королевской академии наук, директору лабора-

тории количественной биологии в Колд-Спринг-Харборе в США. Тому самому Д. Уотсону, который совместно с Ф. Криком на основании рентгеноструктурных данных М. Уилкинса и Р. Франклин открыл знаменитую «двойную спираль» молекулы ДНК — «самой золотой» из всех молекул.

С тех пор прошло 25 лет. И вот в 1978 году Д. Уотсон был приглашен университетом в Майами прочитать лекцию, посвященную памяти видного немецкого биохимика Ф. Линена. Лекция носила необычное название: «Еще раз в защиту ДНК». Возникает вопрос: от чего или от кого защищать ДНК? Вот краткая предыстория ответа на этот вопрос.

В лаборатории известного исследователя П. Берга планировались эксперименты по встраиванию (рекомбинации) ДНК онкогенного вируса SV-40 в геном бактерии кишечной палочки. По мнению некоторых ученых, такая бактерия с включенным раковым геном могла представлять потенциальную опасность для человека.

В июле 1974 года группа Берга выступила с предложением временно прекратить работы по пересадке генов. Среди авторов этого предложения был и Уотсон. Однако всего через полгода на очередной научной конференции он неожиданно для всех выступил «против каких-либо официальных установок, диктующих, как мы должны работать с рекомбинантной ДНК». На этих позициях Уотсон остается и сегодня.

В сентябре 1977 года Национальным институтом здравоохранения США были приняты новые правила по работе с рекомбинантными ДНК. В них, в частности, сказано, что, «хотя накапливаемые знания и опыт способствуют уменьшению в нашем представлении риска, связанного с рекомбинантной ДНК, пересмотренные правила продолжают носить ограничительный характер, поскольку возможная переоценка биоопасности предпочтительнее, чем ее недооценка».

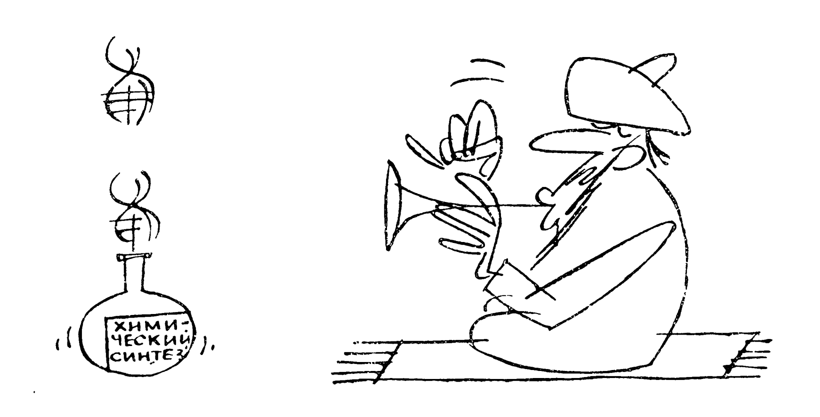
Данные, которыми сегодня располагает генная инженерия, не позволяют полностью исключить возможность появления опасных для человека рекомбинантных микробов. Более того, исследования могут быть преднамеренно направлены на поиск таких микроорганизмов. Поэтому во многих странах и в Советском Союзе приняты правила безопасности работ с рекомбинантными ДНК.

Над чем трудятся специалисты по генной инженерии?

Проблемы, над которыми они работают, чрезвычайно

перспективны и заманчивы. Конечной целью генной инженерии является получение животных или растений с новыми наследственными признаками, полезными для человека. Для этого в один организм надо ввести гены другого. Ген, или, иными словами, определенный участок ДНК, можно синтезировать химическим путем или выделить из другого организма. Назовем этот второй путь выделения гена биологическим.

Химический синтез генов впервые осуществил известный индийский биохимик Х. Корана. Он вместе с сотрудниками синтезировал ген аланиновой, а потом тирозиновой транспортной РНК. О том, как ученый достиг этого, рассказывалось раньше. Однако синтез гена оказался чрезвычайно трудоемким и пока еще недостаточно



эффективным. Поэтому в последние годы все больше внедряется биологический метод выделения генов.

Для этого надо иметь информационную РНК. Затем с нее с помощью фермента обратной транскриптазы (или, другими словами, ревертазы) снять копию — ДНК. Снять копию — значит воспроизвести соответствующий ген. Получив нужный ген, его затем переносят в клетку, например при помощи вирусов. На завершающем этапе генной инженерии происходит «привыкание» (адаптация) гена, введенного в организм хозяина.

Более конкретно задача формулировалась так. Заставить гены, ответственные за наработку какого-либо нужного химического соединения и вырезанные из ДНК высших организмов, активно функционировать в организ-

ме бактерий. В таком случае бактерии могут нарабатывать, например, какой-нибудь человеческий гормон.

На первых этапах исследований в этой области все представлялось проще, чем оказалось на самом деле. Предполагалось, что достаточно нарезать молекулу ДНК высших животных на куски с помощью фермента рестриктазы, а затем разделить их методом электрофореза. Нужные куски ДНК, или, иными словами, нужные гены, встроить в молекулу ДНК другого организма. Удобным объектом для встраивания могут служить так называемые плазмиды — маленькие кольца ДНК, находящиеся внутри бактерий.

Однако поначалу попытки заставить гены высших организмов работать в организме бактерий оказались безуспешными. Тогда стали искать новые пути решения этой задачи. Согласно одному из них сначала определяли последовательность аминокислот в белке, который должна была нарабатывать бактерия. Затем с помощью генетического кода переводили найденную последовательность аминокислот на «язык нуклеотидов» в молекуле ДНК. Потом синтезировали эту последовательность нуклеотидов, или, иными словами, искусственный ген. А дальше его можно было встраивать в какую-нибудь другую ДНК, например, в ту же плазмиду бактерий. Таким путем шли исследования группы Г. Бойера в США, которой удалось «научить» бактерии вырабатывать гормон соматостатин.

Другой путь начинался с выделения из клеток животных информационной РНК. По этому образцу с помощью фермента обратной транскриптазы синтезировался нужный ген. А затем события разыгрывались уже обычным путем. Полученный ген вшивался в ДНКовые кольца (плазмиды) бактериальных клеток. Именно так вела исследования группа У. Гилберта из Гарвардского университета, которой удалось заставить бактерии кишечной палочки нарабатывать предшественник гормона инсулина у крыс — проинсулин.

События в генной инженерии разворачивались стремительно. В 1978 году в журнале «Nature» («Природа») была опубликована работа Г. Годдела и Д. Клэйда. Эти исследователи вместе с сотрудниками Калифорнийского медицинского центра в Сити-оф-Хоуп «научили» кишечную палочку продуцировать человеческий гормон — инсулин.

Методами генной инженерии удалось заставить все

ту же кишечную палочку синтезировать еще один человеческий гормон — сомотропин. Группе Г. Бойера удалось «научить» кишечную палочку нарабатывать соматостатин, сложное химическое соединение — пептид, которое вырабатывается гипоталамусом млекопитающих. В свою очередь, соматостатин регулирует выделение гипофизом гормона роста человека.

Несколько слов о ферменте рестриктазе, о котором уже упоминалось раньше.

Рестриктазы — это ферменты, расщепляющие молекулу ДНК в строго определенных местах. Рестриктаз много, сколько, сказать непросто. Во всяком случае, на конец 1979 года их насчитывалось около 150. Их делят на два класса. К одному из них относят ферменты, которые узнают и тут же разрезают специфические для данной рестриктазы последовательности ДНК. Именно ферменты этого класса нашли большое применение в генной инженерии. За открытие и детальное изучение рестриктаз исследователям В. Арберу, Н. Натансу и Г. Смиту была присуждена Нобелевская премия 1978 года.

А теперь познакомимся с новым термином «рекомбинантная технология». Он широко используется в генной инженерии, и его полезно запомнить.

«Сама рекомбинантная ДНК — не порождение науки, — сказал Д. Уотсон, — это неизбежный факт, который встречается в жизни гораздо чаще, чем обычно думают. Вирусы, например, способны преодолевать видовые барьеры и переносить ДНК из одних организмов в другие, им не родственные».

Рекомбинантная технология — это метод генной инженерии. Он сводится к созданию генетических структур — гибридных (или рекомбинантных) молекул, состоящих из участков ДНК разного происхождения. Затем такие молекулы вводятся в другие клетки с целью получения нужных фрагментов ДНК.

Рекомбинантная молекула состоит из ДНК бактерий или вирусов и фрагмента ДНК другого организма. ДНК бактерий или вирусов носит название «вектора» или «носителя». Этот вектор или носитель позволяет всей молекуле существовать и воспроизводиться в клетке хозяина. Фрагмент ДНК иного организма пассивно размножается в составе векторной молекулы. В качестве вектора обычно используют плазмиды бактерий — кольцевые молекулы ДНК.

Конечно, полезно «научить» бактерии нарабатывать

человеческий гормон инсулин. Он, как известно, синтезируется в организме млекопитающих так называемыми бета-клетками поджелудочной железы. А тут представляется возможность получать его с помощью микробов и практически в любом количестве. Задача, решение которой представляет огромную ценность для медицины. И вот такая задача подготовки и организации производства человеческого инсулина микробиологическим путем была поставлена и успешно решается советскими учеными. В осуществлении этой программы участвует ряд научных и практических центров Академии наук СССР, Академии медицинских наук СССР, министерств медицинской промышленности и здравоохранения, Главмикробиопром при Совете Министров СССР. Координация всей работы возложена на Институт биоорганической химии имени М. М. Шемякина Академии наук СССР.

Уже получены первые положительные результаты: клетки кишечной палочки превращаются в бактериальные штаммы, синтезирующие человеческий проинсулин. А от него, как говорится, рукой подать до гормона инсулина. Для этого нужно только «отщепить» от молекулы проинсулина так называемый С-пептид.

Первые килограммы биомассы бактерий уже получены на опытной институтской установке. Исследования и отработка технологии продолжаются.

Интерферон — это белок, высокоэффективное лекарство против многих опасных вирусов. Его пока трудно получать в большом количестве, и поэтому он дорог. Интерферон, выделенный из человеческих лейкоцитов, носит название ИФ-α. Если его получают из клеток соединительной ткани, то у него другое имя — ИФ-β.

В 1980 году был опубликован ряд статей, из которых следовало, что кишечная палочка успешно нарабатывает человеческий интерферон.

Исследователи поступили следующим образом. Брали культуру клеток человеческих лейкоцитов и заражали их вирусом. Лейкоциты начинали синтезировать интерферон. Затем из таких клеток выделяли РНК, которая, как и следовало ожидать, содержала информацию об интерфероне. На молекуле такой РНК синтезировали с помощью фермента ревертазы соответствующую ДНК. Брали только ту ДНК, которая содержала информацию об интерфероне, и включали ее в кольцевую ДНК кишечной палочки. В результате бактерия приобретала способность синтезировать человеческий интерферон.

Кишечная палочка оказалась способной ученицей. Способной и... очень плодовитой. На литр культуры она нарабатывала до 2,5 × 100 000 000 единиц ИФ-α. И это было высокоэффективное лекарство. Три подопытные зараженные энцефаломиокардитом обезьяны, которых лечили интерфероном бактериального происхождения, выжили. Другие три, не получавшие интерферон, погибли через несколько дней после начала болезни.

Большинство аминокислот, из которых построены белки, организм высших животных синтезирует сам, но незаменимые должны обязательно поступать с пищей. Рациональное питание сельскохозяйственных животных обязательно должно включать добавки лизина, треонина, триптофана и некоторых других аминокислот. Поэтому потребности в незаменимых аминокислотах для нужд животноводства в масштабах такой страны, как Советский Союз, очень велики.

Во Всесоюзном научно-исследовательском институте генетики и селекции промышленных микроорганизмов Главного управления микробиологической промышленности при Совете Министров СССР впервые в мире методами генной инженерии был получен промышленный штамм кишечной палочки, способный синтезировать одну из незаменимых аминокислот — треонин. Это замечательное научное достижение было результатом трехлетней работы целого научного коллектива. Работа эта — на редкость трудоемкая, потребовала усилий специалистов разных профилей: генетиков, биохимиков, микробиологов, молекулярных биологов, технологов и многих других.

Ее начали селекционеры и генетики. Сначала методами традиционной селекции были получены мутанты микроорганизмов, которые синтезировали треонин в повышенном количестве. Однако это повышенное количество треонина было совершенно недостаточно для промышленных целей. Но первый шаг был сделан.

Потом в лаборатории молекулярной биологии было обнаружено, что нуклеотид гуанозинтетрафосфат регулирует активность треонинового участка ДНК (оперона). При этом наработка треонина может ускоряться.

В лаборатории генной инженерии из ДНК кишечной палочки вырезали куски с генами треонинового оперона и присоединили их к плазмиде-вектору. Наконец, в клетку кишечной палочки были внедрены плазмиды с треониновым опероном. И гибрид стал размножаться. Такой штамм кишечной палочки с гибридными плазмидами за

двое суток ферментации синтезировал 20 граммов треонина на 1 литр культуральной жидкости.

Для технологов и это количество треонина оказалось недостаточным. Тогда в лаборатории генетики и селекции продуцентов аминокислот из энтеробактерии, которая питается сахарозой, взяли необходимые гены и внедрили их в штамм продуцентов треонина. В добавление к этому подобрали оптимальные условия для жизни этого штамма. И кишечная палочка заработала с новой силой: 30 граммов треонина в литре культуральной жидкости за 30 часов ферментации. Промышленный штамм бактерии, синтезирующий незаменимую аминокислоту треонин, был получен.

«Когда говорят о новой биотехнологии, то имеют в виду прежде всего генетическую и клеточную инженерию, которые создали возможность переделки наследственного аппарата организмов и тем самым приблизили нас к тому «управлению» деятельностью живых существ, о котором так много и так безосновательно говорили в прошлом». Эти слова принадлежат одному из видных советских ученых, академику А. Баеву, и были написаны совсем недавно, в 1984 году.

«Генетическую инженерию, — пишет ученый, — можно определить как конструирование in vitro (в пробирке) функционально активных генетических структур (рекомбинантных ДНК), или, иначе, — создание искусственных генетических программ».

Генная инженерия завоевывает новые рубежи.

«Наука помогла нам понять и покорить Природу, — сказал известный биохимик, лауреат Нобелевской премии А. Сент-Дьерды. — Может быть, она поможет нам понять и победить самих себя, создать новую и высокую форму человеческого существования, богатство и красота которого недоступны сегодня самому изощренному воображению».

Вчера, сегодня и завтра

Вполне вероятно, молодой, энергичный и уверенный в себе исследователь, который будет жить и работать в 2000 году, удивится, узнав, насколько наивными были представления биологов, живших незадолго до начала третьего тысячелетия. За примерами, как говорится, ходить далеко не надо. До 1960 года наши рассуждения

о биосинтезе нуклеиновых кислот были весьма и весьма предположительными.

Одним из высших достижений научного мастерства всегда является способность осуществить синтез природного соединения на лабораторном столе. Уметь делать так, как природа, или даже лучше ее, разве это не заманчиво? В конце концов синтез двойной спирали ДНК — носительницы наследственности живой клетки — венчал бы собой многолетние попытки биохимиков воссоздать на лабораторном столе гигантские молекулы биологически активных соединений.

Лауреат Нобелевской премии А. Корнберг как-то сказал, что внеклеточным синтезом нуклеиновых кислот он стал заниматься в 1954 году, спустя год после того, как Д. Уотсон и Ф. Крик предложили двухспиральную мо-



дель ДНК. А. Корнберг и его помощники добились своей цели уже через год, но полный успех пришел к ним значительно позже.

Отправной точкой этих выдающихся исследований послужила необычная одноцепочечная ДНК. Она была найдена у одного из вирусов бактерий — фага X 174. А. Корнбергу удалось воспроизвести синтез одноцепочечных копий фагов ДНК. Потом, как вспоминает сам автор, научились получать синтетические двойные спирали. Таким образом, был открыт путь к синтезу ДНК и у других организмов. «В конечном итоге, — пишет А. Корнберг, — можно будет приступить к синтезу ДНК позвоночных животных, в том числе млекопитающих».

Не надо забывать, что это сказано более 10 лет назад. Сегодня молекулярная биология ушла далеко вперед.

В ближайшее десятилетие усилия специалистов по молекулярной биологии и биохимии будут направлены и на изучение процессов репарации (восстановления) ДНК. Это, как ни удивительно, связано с одной из «горячих» проблем нашего века — проблемой загрязнения внешней среды. Поэтому повышение устойчивости человеческого организма к неблагоприятным условиям внешней среды путем активизации систем репарации ДНК имеет важное теоретическое и практическое значение. В связи с этим большой интерес вызывают работы по повышению устойчивости систем репарации ДНК с помощью различных химических агентов, проводимые в лаборатории генетики вирусов Института общей генетики имени Н. И. Вавилова Академии наук СССР. Этой лабораторией заведует доктор медицинских наук, профессор Г. Засухина. Исследования, которые проводятся в возглавляемом ею коллективе, перспективны и многообещающи. Но, как говорится, начнем все по порядку. А для этого напомним кое-что из биохимии ДНК.

Сохранение функционирующей копии генома — необходимый фактор для выживания клетки. Но в процессе жизнедеятельности клетки ее ДНК постоянно повреждается. Повреждающими агентами могут быть, например, различные химические вещества, ионизирующая радиация, ультрафиолетовое облучение. Поэтому не удивительно, что клетка содержит целый набор «починочных» ферментов. Усиливаются процессы репарации, снижается процент возникновения вредных мутаций, повышается устойчивость к вредным факторам внешней среды.

Сама репарация — процесс сложный и многоэтапный. Наиболее хорошо изучены ферментные системы репарации после ультрафиолетового повреждения ДНК бактерии кишечной палочки. После ультрафиолетового облучения образуются повреждения, которые приводят к появлению так называемых пиримидиновых димеров. Затем фермент эндонуклеаза «надрезает» место повреждения. После этого другой фермент экзонуклеаза «вырезает» место повреждения в молекуле ДНК. Действующий за ним фермент ДНК-полимераза «заполняет» брешь с помощью нуклеотидов. Наконец, свободные концы цепи ДНК «сшиваются» ферментом лигазой.

Так вот, в экспериментах, проводимых Г. Засухиной и сотрудниками, было показано, что такое химическое

соединение, как интерферон, обладающее мощными лечебными свойствами, снижает число мутаций в лимфоцитах крови человека, возникающих в результате облучения гамма-лучами или быстрыми нейтронами. Было обнаружено, что интерферон стимулирует процесс репарации ДНК. Кроме того, сама ДНК становится более устойчивой к действию многих мутагенов. Это особенно важно, если учесть, что все большую озабоченность вызывает подверженность человека воздействию мутагенных веществ.

По данным Д. Мецлера, ежегодно на нашей планете вырабатывается более 500 новых химических соединений, причем некоторые из них обладают мутагенной активностью. Нарушение системы репарации ДНК доказано и при некоторых заболеваниях человека, например, ксеродерме пигментосум, прогерии. При первом из них наблюдают необычно высокую чувствительность к воздействию ультрафиолетовых лучей и склонность к развитию раковых заболеваний. Одна из важных причин этой болезни — недостаточность фермента эндонуклеазы. При втором заболевании наблюдаются симптомы преждевременного старения. И опять одна из важных причин болезни — снижение ферментативной активности системы репарации ДНК.

Огромные перспективы открываются в ближайшие десятилетия перед генной инженерией. В одном из современных, солидных пособий по биохимии, в разделе «Генная хирургия» написано: «Наши современные представления о механизме действия и регуляции генов, а также возможность частичного переноса ДНК от одной бактерии к другой позволяют предпринять попытки к исправлению генетических дефектов за счет введения людям новых генов. На первый взгляд такая идея может показаться явно фантастической, однако уже сейчас известны вирусы... способные включаться в геном животных». И далее автор этого пособия Д. Мецлер излагает разные точки зрения ученых, связанные с перспективой развития в будущем генной хирургии. Это место заслуживает того, чтобы привести его дословно.

«Среди биологов существует представление, что в будущем человек научится контролировать свои собственные гены и предотвращать возникновение генетических дефектов, обусловленных накоплением вредоносных мутаций. С энтузиазмом думают они о том, что когда-нибудь человеку удастся направить эволюцию в нужное ему

русло. Однако некоторые биологи предостерегают от этого, считая, что наши знания еще недостаточны и что попытка избавиться от всех «плохих» генов в популяции может привести к непредсказуемым последствиям».

Ученые работают, дискутируют, спорят. Но, как говорится, джинн генной инженерии выпущен из бутылки. Возможности генной инженерии, ее перспективность для народного хозяйства, теснейшая связь с фундаментальными науками, выход в биотехнологию заслуживают того, чтобы читатель составил свое мнение об этом направлении молекулярной биологии.

Все, что написано в этой главе, конечно, уже «вчера» молекулярной биологии нуклеиновых кислот. И это не случайное явление — молекулярная биология развивается стремительно. Но что делают ученые «сегодня», и что они будут делать «завтра»? Вот в чем вопрос.

В журнале «Химия и жизнь» была напечатана короткая заметка под интригующим названием: «Что нам готовит грядущий день?» Научные прогнозы начинались 1978 годом и оканчивались 2060-м. Они касались практически всех областей знаний. Один прогноз был увлекательнее другого. Многие из них имели прямое отношение к биологии.

Специалисты утверждали, что, например, к 1985 году будут найдены лекарства для предупреждения или лечения рака, к 1988 году станет возможным централизованное хранение человеческих органов для пересадки. К 1990-му — синтезируют лекарства для лечения душевнобольных. К 2000 году предполагается решить проблему улучшения памяти человека химическим путем, научиться регулировать процессы старения, наследственность. Наконец, где-то около 2015 года предполагается создание примитивных форм искусственной жизни. Если попытаться проанализировать эти прогнозы, то приходишь к неизбежному выводу — многие достижения биологии и медицины будут связаны с успехами молекулярной биологии.

Лет 15 тому назад Ф. Хэндлер — тогда президент Национальной Академии наук США — выступил с острой, полемичной статьей «Зачем нам нужна наука». Эта интересная статья была посвящена проблеме отношения общества к научно-техническому прогрессу. «Элегантная простота структуры дезоксирибонуклеиновой кислоты, — писал автор, — позволяет ей копировать себя и управлять многочисленными функциями живой клетки». Но

иногда «элегантная простота» ДНК может сыграть с организмом злую шутку. Речь идет о наследственных болезнях. Наследственные — значит врожденные, связанные с передачей признаков от родителей к детям, иными словами, закодированные в ДНК.

В настоящее время насчитывают более 1500 наследственных нарушений обмена веществ у человека. Однако многие генетические болезни, к счастью, очень редки и встречаются не чаще, чем у одного человека из 10 000. Около 100 наследственных нарушений обмена веществ связано с изменением структуры белка, ответственного за нарушение обмена. В то же время в большинстве случаев эти нарушения связаны с потерей активности какого-либо фермента. Но все наследственные заболевания — это тяжелые недуги, нередко заканчивающиеся смертью.

Существует наследственная болезнь крови — серповидноклеточная анемия. Это для нее впервые был применен термин «молекулярная болезнь». У таких больных эритроциты принимают серповидную форму. В первые месяцы жизни больного ребенка наблюдаются закупорки мелких кровеносных сосудов, кровоизлияния, инфаркты. Болезнь протекает тяжело.

И вот ученые обнаружили, что причина заболевания — незначительное изменение последовательности аминокислот в белковой части гемоглобина. Всего в молекуле гемоглобина около 600 остатков аминокислот, расположенных в строгой последовательности. В гемоглобине больных в шестом положении белковой цепи вместо глютаминовой аминокислоты всегда обнаруживали аминокислоту валин. Исследователи были поражены: замена только одной аминокислоты на другую вызывала тяжелое заболевание.

И при лечении этой болезни возможно идти заманчивым путем: научиться исправлять дефекты в генах. Ведь в конце концов генетическая информация определяется последовательностью оснований в молекуле ДНК. В принципе и на практике уже доказана возможность пересаживать ген от одного организма к другому. Однако следует признать, что это именно тот случай, когда принципиальная возможность и ее практическое воплощение пока еще разделены значительным расстоянием.

В то же время поиски путей введения в организм недостающего фермента, в определенном смысле «генная хирургия» — одно из перспективных и увлекательных

направлений молекулярной биологии для медицинских целей. Ее недалекое «завтра».

Рак — грозное заболевание. Многие стороны механизма возникновения этой болезни неясны. Действительно, почему клетки иногда выходят из-под контроля организма? Почему их размножение становится безудержным? Вот одна из возможностей подхода к решению этих вопросов. Некоторые вирусы способны вызывать рак у животных. При этом события разворачиваются на молекулярном уровне. «Начинка» вируса — его собственная ДНК — проникает в здоровую клетку и соединяется с хромосомой клетки хозяина. Все гены клетки хозяина продолжают функционировать, но один из них уже «заменен» на ген вируса. Вот он-то и является виновником возникновения рака.

Если генов много, найти среди них вызвавший раковое перерождение, конечно, трудно. Но оказалось, что среди вирусов есть и такие, которые содержат всего 5—10 генов. Например, вирус, вызывающий полиому мышей. Здесь отыскать виновника заболевания, конечно, легче. Теперь перед исследователем открывается заманчивая перспектива: изучить все этапы размножения этого вируса, понять функцию каждого гена и исследовать биохимические процессы, которые ответственны за перерождение здоровой клетки в раковую. Тогда можно будет уяснить, почему безудержно делятся раковые клетки, иными словами — почему они непрерывно синтезируют ДНК, в то время когда здоровые клетки этого не делают. По мнению Д. Уотсона, это реальный и перспективный подход к проблеме лечения рака.

Мне посчастливилось однажды побывать в удивительном уголке природы — на полуострове Камчатка, омываемом холодными водами великого Тихого океана. Это одно из впечатляющих мест нашей планеты. Действующие вулканы и гейзеры с кипящей водой — одно это уже говорит о многом! Но, пожалуй, одно из самых сильных впечатлений оставляет посещение долины реки Гейзерной. Долина усыпана кипящими гейзерами разной величины и формы. Везде свистят и рокочут горячие струи минерализованного кипятка и белого пара. Зловеще булькают воронки с кипящей грязью. В воздухе едко пахнет сероводородом. Вероятно, так выглядела наша планета много миллионов лет тому назад.

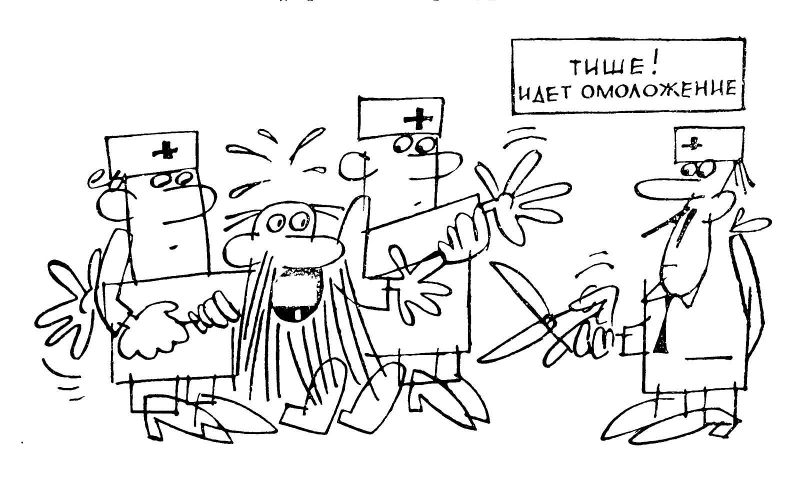
Из долины вытекает речка Гейзерная. На некотором расстоянии от ее истока в нестерпимо горячей воде жи-

вут водоросли. Не только живут, но и процветают. Как они ухитряются жить в таких «нечеловеческих» условиях? Почему не свариваются их белки? Как удается метаболизировать и удваиваться «самой золотой» из всех молекул — ДНК?

Все эти вопросы невольно приходили в голову, когда мы видели жизнь в горячих струях речки Гейзерной.

Ведь белки-ферменты обычно теряют свои ферментативные свойства при температуре 50 градусов Цельсия. В чем тут дело?

С тех пор прошло более 10 лет. И вот в 1983 году появилось сообщение о том, что некоторые бактерии якобы живут и активно размножаются в автоклаве при давлении 265 атмосфер и температуре 150—250 градусов.



Эти исследования были проведены в связи с сенсационным заявлением американского ученого Дж. Барроса с сотрудниками о том, что ими обнаружены в Тихом океане горячие источники, «дымящие» на дне, как заводские трубы. И в этих источниках живут бактерии, которых назвали «черные курильщики». Они, по заявлению авторов, прекрасно существовали в придонных источниках с температурой 300 градусов.

Однако прошел короткий промежуток времени, и состоялось закрытие «открытия». В 1984 году в журнале «Nature» («Природа») появилась работа американского ученого Р. Уайта. Он доказал, что при температуре 250 градусов белки и нуклеиновые кислоты функционировать не могут. Не могут потому, что при такой тем-

пературе рвутся химические связи, соединяющие нуклеотиды в молекулах ДНК и РНК и аминокислоты в белковых цепочках.

А что же видели тогда авторы сенсационного сообщения о бактериях — «черных курильщиках»? По-видимому, капельки коацерватов — продукты тепловой денатурации белков и нуклеиновых кислот. Иными словами, это был артефакт. Нового открытия, увы, не произошло.

Можно ли увеличить биологические пределы человеческой жизни? Может ли осуществиться мечта человека жить 100 и даже 150 лет активной жизнью? Эти вопросы давно волнуют человечество.

Ответы на них ищет геронтология — наука о долголетии. Само название этой области естествознания раскрывает ее сущность. Оно составлено из двух греческих слов: геронтос — «старость» и логос — «учение». Первая в мире научная конференция по проблемам геронтологии была проведена в Советском Союзе в 1938 году. Она называлась кратко и выразительно: «Старость». Ее организатором был выдающийся ученый, основатель школы советских геронтологов академик А. Богомолец. В июле 1972 года в Киеве состоялся IX Международный конгресс геронтологов.

На конгрессе кто-то из ученых подсчитал, что существует около 200 гипотез старения организма. Когда много гипотез, это всегда свидетельствует о недостаточности наших знаний. Но множественность гипотез также говорит о больших усилиях, которые предпринимаются учеными во многих лабораториях. Действительно, почему стареет все живое? Старость — это закономерность или случайность?

— Профессор, что такое старость? — спросили как-то Ф. Антонини, директора Института геронтологии при Флорентийском университете в Италии.

— Если в двух словах, — сказал ученый, — то отвечу: не знаю.

Это, конечно, горькая шутка, потому что потом Ф. Антонини уже развивал свою собственную гипотезу старения организма.

Пожалуй, наиболее перспективны гипотезы, которые пытаются найти «единый механизм старения». Согласно одной из них старость запрограммирована в генетическом аппарате клетки, в самих молекулах ДНК. Возрастные изменения в генетическом материале могут проявляться, например, в изменении первичной, вторичной и трети-

ной структур ДНК, РНК, белков ядра клетки, ферментов, «обслуживающих» генетический аппарат, и гормонов, связанных с его деятельностью.

Близко к этой гипотезе примыкает представление о старости как процессе накопления «ошибок». При этом в молекулах ДНК в силу разных обстоятельств, например, после вирусного заболевания организма, накапливаются «ошибки». В результате этого ДНК с «ошибками», как испорченная матрица в типографии, начинает печатать искаженный текст. Таким «текстом» может оказаться синтезируемый белок.

В молодом организме есть ферментные системы восстановления, которые исправляют «ошибки» в ДНК. Гипотеза предполагает, что с возрастом способность к восстановлению повреждений в молекуле ДНК утрачивается. Некоторые исследователи связывают процессы старения с накоплением «ошибок» не в любом участке молекулы ДНК, а только в генах-регуляторах, иными словами, участках ДНК, которые ответственны за «включение» или «выключение» из работы других генов. В какой-то мере ген-регулятор напоминает кнопку на пульте управления, с помощью которой включают и выключают другие механизмы.

А вот еще одна любопытная информация. Ее можно озаглавить по-газетному хлестко: чем меньше повторов, тем короче жизнь.

О каких повторах идет речь? Конечно, о повторах нуклеотидов в молекуле ДНК.

Мы уже знаем, что в молекуле хромосомной ДНК некоторые «слова», а именно определенная последовательность нуклеотидов повторяется по многу раз. Спрашивается: для чего повторяется?

Ряд исследователей убеждены, если повторяется — значит, так надо для клетки. Эволюционно процесс, как говорится, отработан.

И вот в 1980 году Р. Шмуклер-Рейс и С. Голдстайн обнаружили следующее явление. Они изучали ДНК, выделенную из клеток человека, и нашли, что один участок ДНК, содержащий 340 нуклеотидов, встречался в клетке 100 000 раз. Другой участок из 680 нуклеотидов повторялся 35 000 раз. По мере старения клеток повторы встречались все реже и реже. Каждое новое поколение клеток содержало примерно на 1 процент меньше повторов последовательности нуклеотидов, чем предыдущее.

По-видимому, это не случайное совпадение.

Советские исследователи А. Лучник и В. Глахер выступили с еще одной привлекательной гипотезой о причинах старения клеток. Ее, вероятно, можно озаглавить так: старение и сверхспирализация ДНК.

Молекула ДНК в ядре клеток закручена в сверхспираль. Чем сильнее закручена спираль, тем больше в ней витков. И вот оказалось, что в старых клетках молекула ДНК раскручена больше, чем в молодых. Или, другими словами, чем моложе клетка, тем сильнее закручена ДНК в спираль. По мнению авторов, уменьшение числа витков при старении сопровождается снижением синтеза белков, которые контролируют деление клеток. Будущее покажет, насколько были правы эти исследователи.

Увы, эликсир вечной молодости еще не найден, но механизм действия заведенных «биологических часов», безусловно, связан с генетическим аппаратом клетки. В ближайшие годы усилия геронтологов, биохимиков будут направлены на поиски «печати возраста» в молекуле ДНК: иными словами, конкретных химических изменений в «стареющей» молекуле. Не исключено, что найдут и «ген старости». В обоих случаях появится обнадеживающая перспектива направленно влиять на них, говоря житейским языком, их реставрировать и в конечном итоге значительно продлевать активную деятельность человека.

В 1984 году Академия наук СССР пригласила на Международный симпозиум «Перспективы биоорганической химии и молекулярной биологии» известного американского ученого кристаллографа А. Рича. Его имя связывают с открытием структуры транспортной рибонуклеиновой кислоты и левозакрученной, а не, как обычно, правозакрученной, зигзагообразной ДНК (так называемая зет-форма ДНК).

Однажды профессора А. Рича спросили: «...Есть у вас свой «проклятый» вопрос, на который вы больше всего хотели бы получить ответ?»

«Да, конечно, — ответил исследователь. — Это тайна происхождения жизни».

Глава II

Как сохранить свою индивидуальность

В 1665 году в Лондоне заседало научное Лондонское Королевское общество. Известные ученые Англии и некоторых стран Западной Европы ждали выступления английского исследователя Р. Гука. Этот молодой, разносторонне образованный ученый и изобретатель, успевший прославиться в различных областях естествознания (механике, физике, астрономии и биологии), представил Лондонскому Королевскому обществу результаты своих исследований о «строении пробки, наблюдаемом при помощи увеличительных линз». Никто из присутствующих и не предполагал, что работа Р. Гука станет отправной точкой наших представлений о микроскопическом строении живых организмов.

Несколько позже исследователь писал: «Я взял кусок плотной чистой пробки и при помощи перочинного ножа, острого как бритва, срезал с него кусочек, получив, таким образом, чрезвычайно гладкую поверхность, а затем рассмотрел ее весьма внимательно в микроскоп. Мне кажется, что мне удалось увидеть в ней поры... Далее, эти поры, или клетки, были не очень глубоки, но состояли из большого числа маленьких отделений, разгороженных диафрагмами...»

Рассматривая срезы пробки в свой простейший по устройству микроскоп, ученый видел только высохшие мертвые стенки клеток. Однако этот научный термин выдержал проверку временем.

Сегодня мы понимаем под клеткой структурную единицу живого вещества. Клетку можно рассматривать и как самостоятельный живой организм. Многие думают, что эта структурная единица живого вещества микроско-

пически мала. Размеры клеток многих тканей животных и растений, бактерий колеблются от 0,2 микрона до 10 микрон. Вирусы еще мельче. Но существуют и клетки-гиганты, например яйцо курицы или страуса, достигающие в длину 18 сантиметров. Многие клетки обладают постоянной формой. Например, самые обыкновенные инфузории, сперматозоиды, эритроциты крови человека. Но некоторые клетки способны постоянно менять свою форму. Классический пример — известная всем амеба.

И вот что очень важно: внешняя среда, окружающая нас, постоянно меняется, поэтому, чтобы сохранить свое «лицо», свои особенности, чтобы размножаться, клетка должна постоянно использовать энергию, совершать работу. В противном случае немедленно начинают срабатывать безжалостные законы физики.

Согласно этим законам изолированная система (в нашем случае живая клетка) самопроизвольно стремится к состоянию с меньшей степенью организации. Дело может кончиться гибелью и полным распадом клетки. Чтобы этого не случилось, надо производить энергию. А чтобы нарабатывать энергию, нужно топливо. Таким топливом для организма служат углеводы, белки, жиры, продукты их расщепления. Все это организм получает с пищей.

Но тут опять возникает неожиданное затруднение с использованием топлива. Если его энергия выделится сразу, то, пожалуй, клетка может в самом прямом смысле этого слова взорваться. Нечто похожее произошло бы с автомобилем, если бы бензин поступал в мотор не постепенно, маленькими порциями, а мгновенно сгорело бы все топливо в бензиновом баке. Значит, энергия клеточного топлива должна поступать маленькими порциями, а ее излишки каким-то образом консервироваться и запасаться впрок.

В процессе эволюции, растянувшемся на миллионы лет, природой было найдено соединение, как бы консервирующее энергию, — аденозинтрифосфорная кислота. Название это несколько длинновато и не очень удобно для произношения. Поэтому биологии обычно сокращают его и говорят коротко: АТФ. Именно этот источник законсервированной энергии используется клеткой.

По химическому составу живая клетка разительно отличается от окружающей среды. Чтобы сохранить свою индивидуальность, клетка должна совершать осмотическую работу. Поставим простейший опыт. В стаканчик

с водой поместим стеклянную трубку, на конец которой привяжем мешочек из коллодиевой пленки. В мешочек нальем 0,5-процентный раствор обычного сахара. Через некоторое время вода в стеклянной трубке поднимется выше уровня воды в стаканчике. Раствор в трубке увеличивает свой объем. Это происходит потому, что вода из стаканчика входит в коллодиевый мешочек быстрее, чем выходит из него.

Стенка мешочка чем-то напоминает оболочку живой клетки. И в коллодиевом мешочке, и в клеточной оболочке есть микроскопические отверстия, поры. Молекулы сахара значительно крупнее молекул воды. Они загораживают поры и мешают маленьким молекулам воды переходить из мешочка в стаканчик. Снаружи коллодиевого



мешочка крупных молекул сахара нет, поры открыты, и вода свободно поступает из стаканчика во внутреннюю часть мешочка. Это перемещение воды через полупроницаемую оболочку в сторону более высокой концентрации растворенного вещества носит название осмоса.

В живой клетке все происходит значительно сложнее и остроумнее. Представим себе, что клетку поместили в раствор сахара, например, в слабый раствор глюкозы. Некоторое количество глюкозы проникает в клетку, как вода в мешочек из коллодиевой пленки, за счет простого осмоса. Но это будет продолжаться непрерывно, даже когда концентрация глюкозы внутри клетки станет такой же, как и снаружи. Более того, содержание глюкозы внутри клетки может быть выше, чем в окружающей

среде, но, несмотря на это, клетка будет поглощать все новые и новые порции этого вещества.

Оказалось, что, проходя через клеточную оболочку, глюкоза присоединяет остаток фосфорной кислоты, так называемую фосфатную группу, и в таком виде она способна накапливать ее внутри клетки. В этом случае также затрачивается энергия и производится работа, которую биологи называют осмотической.

Где это происходит

Хотя здание науки сооружается по кирпичику целой армией зодчих — многочисленными учеными в разных лабораториях мира, некоторые из них вносят наиболее существенный вклад. Чем бы они ни занимались, в какой области биохимии ни работали, они всегда достигали выдающихся результатов. Яркий талант исследователя, глубокий ум, необыкновенное трудолюбие помогали им в повседневной работе.

Биохимия — наука на редкость трудоемкая. Тот, кто много работает, как правило, бывает и удачлив, потому что «господин случай» помогает только подготовленному уму.

С именем О. Варбурга связана целая эпоха в биохимии. Это ученый редкого дарования. Его основные научные интересы были связаны с изучением дыхания клеток, загадочного процесса фотосинтеза, необыкновенного превращения углеводов в мышцах.

О. Варбург был и выдающийся методист. Новый метод в науке — это все равно что несколько шагов вверх к недоступной горной вершине, когда с каждым шагом исследователю открываются бескрайние дали. Разработанный им более полувека назад манометрический метод определения дыхания клеток и до настоящего времени бытует в самой современной биохимической лаборатории.

Нобелевская премия — высокая оценка деятельности ученого. Пожалуй, одна из самых высоких в мире. В 1931 году О. Варбургу была присуждена Нобелевская премия по медицине за работы, связанные с изучением так называемых железосодержащих ферментов — биохимических ускорителей реакций, которые играют большую роль в процессах дыхания.

В 1910 году исследователь обнаружил, что окислительные процессы в живой клетке сосредоточены в относительно небольшой ее части. Он взял ткань лаборатор-

ного животного и растер в кашицу. Затем подверг эту кашицу центрифугированию. На дно пробирок осели частицы клеток, которые обладали способностью к окислению органических кислот.

А дальше повторилась история, которая часто наблюдается в науке. Никто не обратил внимания на это открытие. Сейчас это кажется странным, но действительно в течение долгого времени никто из ученых всерьез не задумывался, почему способностью к окислению обладает только определенная составная часть клеток.

Прошло два десятилетия. Усовершенствовалась техника центрифугирования, да и сами центрифуги стали несоизмеримо совершеннее. Были разработаны новые методы разделения клетки на составные части. Ведь все они имеют свои размеры, плотность, свой, говоря житейским языком, вес. И эти их особенности легко использовать для разделения клеток на составные части.

Если ротор центрифуги вращается медленно, то на дно пробирок оседают тяжелые частицы. При быстром вращении будут оседать более легкие. И так далее. В таком случае биохимики говорят, что они получают различные фракции составных частей клетки.

Именно таким путем было обнаружено, что практически вся необходимая для жизнедеятельности энергия поставляется мельчайшими образованиями клетки, митохондриями.

Ключ для расшифровки

Эта история в свое время произвела настоящую сенсацию. В течение долгого времени исследователи во многих странах не могли прочитать египетские иероглифические надписи. Выбитые на камне ровные ряды загадочных знаков, несмотря на все усилия ученых, хранили молчание. И вот в 1799 году во время египетского похода Бонапарта близ маленького городка Розетты была найдена массивная плита из черного базальта. Когда ее очистили от въевшейся в камень грязи, увидели надписи на трех языках. Одна была сделана на древнеегипетском языке — иероглифами, вторая — скорописью на египетском языке, третья — на греческом. Во всех надписях, высеченных на камне в 196 году до нашей эры, фигурировало имя Птолемея V Епифана. Это помогло французскому ученому Ж. Шампольону расшифровать тайну еги-

петских иероглифов. Розеттский камень положил начало изучению древнеегипетской иероглифической письменности.

Митохондрии, мельчайшие образования внутри клеток млекопитающих, могут служить своего рода розеттским камнем при расшифровке всех процессов превращения энергии в клетках. И конечно, с митохондриями целесообразно познакомиться поближе. Для этого их необходимо выделить из клетки.

Если бы мы захотели получить их сами, то пришлось бы тепло одеться: на ноги натянуть валенки с галошами, под медицинский халат надеть ватную куртку, а на голову шапку. Ничего не поделаешь: придется работать в так называемой холодной комнате, в которой постоянно поддерживается температура от 0 до 4 градусов тепла. Митохондрии — нежные внутриклеточные образования, и при комнатной температуре они легко могут разрушиться.

Когда мы придем в холодную комнату, соответствующие растворы, инструменты и оборудование уже должны быть приготовлены. Ведь их температура должна быть не выше 4 градусов по Цельсию.

Затем берут какой-нибудь орган экспериментального животного, например, печень крысы. Ткань ополаскивают в слабом растворе сахарозы с некоторыми добавками, сушат фильтровальной бумагой и режут ножницами на мелкие кусочки. Промытые тем же раствором сахарозы кусочки печени переносят в стеклянный узкий стакан и с помощью вращающегося пестика растирают в однородную с виду массу. Конечно, в этой массе, помимо митохондрий, много лишнего: обрывки тканей, неразрушенные клетки и все другие их составные части.

Теперь нужно освободиться от «мусора». Для этого кашицу разливают в пробирки и центрифугируют со сравнительно небольшой скоростью в течение 10 минут. При ускорении 600 g почти весь «мусор» оседает на дно пробирки, а нужные нам митохондрии остаются сверху над осадком. Экспериментатор пользуется этим свойством митохондрий. Дождавшись, когда центрифуга перестала вращаться, он осторожно сливает раствор в чистые пробирки. В этом растворе содержатся митохондрии.

Мы вступаем в микромир. Здесь свои единицы измерения Чтобы определить размер митохондрий, придется упростить задачу и представить себе «усредненную митохондрию». Ведь эти частицы внутри клеток очень под-

вижны, легко меняют форму, и, кроме того, их величина в клетках различных тканей сильно колеблется.

Наша усредненная митохондрия имеет форму огурчика длиной около 20 тысяч ангстрем и шириной около 5 тысяч (ангстрем — 0,000001 миллиметра).

Митохондрий в клетке, как правило, много. В печени обыкновенной лабораторной крысы почти 22 процента объема клетки занимают митохондрии, больше тысячи штук в каждой. Митохондрии часто располагаются поближе от тех мест, в которых идут процессы, требующие значительных затрат энергии. Особенно легко это заметно в клетках первоклассных летунов — насекомых, обыкновенной комнатной мухи, комара, осы или пчелы. У них митохондрии располагаются правильными рядами вдоль мышечных волоконцев. Расстояние между источниками энергии, которым является уже известная нам АТФ, и местом ее потребления, сократительными волоконцами, резко уменьшается. Иными словами, путь от производителя до потребителя укорачивается. В мышечных клетках митохондрии более или менее закреплены, а вот в клетках печени могут довольно-таки свободно перемещаться.

11 февраля 1969 года у доски объявлений Лондонского института инженеров-электриков собралась толпа студентов и преподавателей. Объявление о лекции поражало даже видавших виды лондонцев: «В серийном производстве. Линейный двигатель характеризуется прочностью и надежностью. Конструкция проверена и оптимизирована в ходе испытаний, проводившихся в течение очень длительного времени в глобальном масштабе. Все модели высокоэкономичны и могут работать на общедоступных видах топлива».

Далее перечислялись другие преимущества машины. Кончалось объявление совсем необычной фразой: «Может служить пищей». Озадаченные студенты недоумевали. Только во время лекции все наконец прояснилось. Речь шла о живой мышце.

Если мышцу можно рассматривать как универсальную машину с уникальными техническими характеристиками, которая пока превосходит любой механизм, созданный руками человека, то митохондрия, конечно, является удивительным энергетическим блоком.

С помощью специального режущего устройства, которое называют микротомом, можно нарезать митохондрии на тонкие ломтики. Если рассматривать их под электронным микроскопом, то можно увидеть две полупроницае-

мые оболочки, две мембраны: наружную и внутреннюю. Наружная обычно гладкая, а внутренняя, наоборот, образует большое количество складок. Их называют кристами. В митохондриях клеток крысиной печени складки расположены нерегулярно, в клетках летательной мышцы хорошо всем известной синей мясной мухи похожи на перфорированные листочки бумаги, уложенные в рыхлую пачку.

Сложность и многообразие форм объясняется необходимостью увеличения поверхности мембраны. Ведь в ней располагаются многочисленные ферменты, имеющие самое непосредственное отношение к образованию энергии. Естественно, что для размещения большого числа «жильцов» необходима и соответствующая «жилплощадь». Про-



странство между двумя мембранами заполнено студнеобразной жидкостью, или, как говорят биологи, матриксом, приблизительно на 50 процентов состоящим из белка.

Теперь остается рассмотреть молекулярное строение самой мембраны. Она чем-то напоминает сандвич: два ломтика хлеба, между которыми намазан слой масла. Сандвич, конечно, необычный, толщиной всего 50—60 ангстрем. Его наружные стенки — белковые молекулы, а внутреннее содержимое жировое... Биологи обычно называют жиры липидами. Строение мембран митохондрий в известном смысле универсально, так как по этому принципу построены многие другие полупроницаемые оболочки.

Поверхность мембран огромна. Площадь мембран ми-

тохондрий, которые содержатся в печени обыкновенной белой лабораторной крысы, составляет солидную величину — 40 квадратных метров! Если выделить все митохондрии из сердца этого неутомимого труженика и рассчитать поверхность их мембран, получим еще более впечатляющую величину — 250 квадратных метров! Ну а если ткань живого организма работает очень интенсивно, какова тогда поверхность мембран? В летательной мышце синей мясной мухи, например? Фантастически велика — 400 квадратных метров!

Нетрудно заметить в этом и определенную общебиологическую закономерность. Чем интенсивнее работа, которую должны совершать клетки, чем больше затраты энергии, тем больше и поверхность мембран. Это, в свою очередь, связано с необходимостью увеличить «площадь» для так называемых «ферментных ансамблей», тесно связанных между собой групп ускорителей химических реакций.

Мембраны в клетке выполняют еще одну удивительную и очень важную функцию — они позволяют в разных участках клетки поддерживать строго определенную концентрацию протонов. Что это такое, мы сейчас расскажем. Вся живая клетка пронизана мембранами, вернее сказать, мембранной сетью. Известно также, что биологические ускорители реакций — ферменты работают каждый при строго определенной концентрации водородных ионов (протонов). Для каждого фермента существуют оптимальные концентрации протонов, при которых фермент работает наиболее интенсивно.

Обычно вместо величины концентрации протонов пользуются ее отрицательным логарифмом, который называют водородным показателем, или сокращенно pH. Итак, каждый фермент наиболее интенсивно работает при «своем» pH.

Опыты показали, что в разных составных частях клетки существует свой pH среды, который может меняться во времени.

Так вот, мембраны клеток выполняют еще одну важную роль в жизнедеятельности клетки — они ответственны за механизм активного переноса протонов в нужном направлении. В мембрану встроен своего рода работающий насос. Биохимики называют его водородной помпой.

Водородные помпы в разных микроструктурах клетки работают по-разному, так сказать, по заказу. Например, в наружной мембране и мембране митохондрий они

перегоняют избыток протонов из клеток и органелл наружу, а в лизосомах — наоборот, протоны накачиваются внутрь микроструктур.

На внутренней поверхности мембран находятся сферические частицы, сидящие на тонких ножках. Известный американский исследователь энергетических процессов в живой клетке Э. Ракер и его сотрудники провели серию убедительных экспериментов.

В митохондриях, выделенных из сердца быка, содержится вещество, которое ученые назвали «фактор $Ф_1$». Это белок с довольно-таки большим молекулярным весом. Если лишить митохондрии сердца быка фактора $Ф_1$, то образования энергии в них не происходит. В электронный микроскоп в этом случае сферические частицы не видны. Когда к митохондриям вновь добавляют фактор $Ф_1$, процессы образования энергии восстанавливаются. И удивительное дело — на электронных микрофотографиях снова видны крошечные сферические тельца.

В кристах и внутренних мембранах митохондрий содержится большинство дыхательных ферментов. Они организованы в компактные ансамбли. В наружной мембране митохондрий происходит окисление так называемых жирных кислот. Основной функцией митохондрий является сопряжение синтеза АТФ с аэробным процессом окисления. Как это происходит, будет рассказано в дальнейшем.

Мы совершили нечто вроде путешествия внутрь митохондрий. Чтобы не попасть в положение человека, не увидевшего за деревьями леса, полезно рассмотреть митохондрии в живой клетке. Если эти наблюдения сопровождать специализированной микросъемкой, то можно увидеть интереснейшие вещи. Прокрутив кинофильм, можно заметить, что митохондрии «шевелятся» и перемещаются из одного места клетки в другое. Они способны набухать и сокращаться в объеме.

Изменение внешних условий, добавление химических веществ вызывают сжатие или набухание митохондрии. Они меняют форму и объем и при заболеваниях. Если лабораторных белых крыс заставить поголодать несколько дней, то митохондрии печени этих животных набухают, а число внутренних перегородок уменьшается. Если кормление возобновляется, митохондрии очень скоро приобретают прежний нормальный вид.

Вопрос о происхождении митохондрий оказался довольно-таки сложным. Во всяком случае, тут еще широ-

кое поле деятельности для исследователей. Считается, что за 5—10 дней половина митохондрий в клетках печени обновляется. Если это так, то возникает законный вопрос: откуда берутся новые?

Существует несколько гипотез происхождения этих универсальных генераторов энергии. А когда гипотез много, это свидетельствует, что экспериментальных фактов все еще не хватает и многое еще не ясно.

Одна группа ученых допускает возможность их образования из старой, материнской митохондрии. Новые митохондрии возникают в результате деления ранее существовавших.

Другие ученые полагают, что митохондрии возникают всякий раз заново из простейших составных частей клетки. Их мнение основывается на опытах с популярным объектом для биологических исследований — морским ежом. Когда яйца морского ежа подвергали центрифугированию, то получали фракцию, не содержащую митохондрий. Однако через некоторое время в этих фракциях появились митохондрии.

Наконец, третья группа считает, что митохондрии образуются из полупроницаемых оболочек, пронизывающих внутреннее содержимое клетки. И эти представления опираются на экспериментальные факты. Подобную картину можно наблюдать, например, на бактериях. Сравнительно недавно к такому же заключению пришли исследователи, работающие с нервными окончаниями термолокаторов змей — специальных органов, воспринимающих инфракрасные лучи.

Прапрапрабабушка митохондрии

В 1890 году в Лейпциге была опубликована книга немецкого исследователя А. Альтмана «Элементарные организмы и их роль в клетке». А. Альтман был цитологом, специалистом по изучению строения и жизни клетки. Рассматривая клетку под обыкновенным световым микроскопом, исследователь пришел к заключению, что митохондрии очень напоминают простейшие микроорганизмы, которые способны к саморазмножению.

Прошло почти восемьдесят лет. Цитологи были теперь вооружены самой современной научной техникой. И вот в 1969 году американский исследователь М. Насса провел опыты, которые произвели сильное впечатление в мире ученых.

М. Насса работал с живыми клетками соединительной ткани лабораторной мыши, фибробластами. Эти клетки обладают одной необычной особенностью: они способны «поедать» чужеродные частицы. Фибробласт как бы обволакивает чужеродную частицу, образует вокруг нее пузырек и постепенно ее переваривает. Когда к фибробластам добавляли митохондрии, убитые нагреванием, клетки так и поступали. Образовывали вокруг мертвых митохондрий пузырек и переваривали их. Но если к клеткам соединительной ткани добавляли живые митохондрии, картина менялась: фибробласты захватывали живые митохондрии, но не переваривали их.

Но, пожалуй, наибольшее впечатление произвели дальнейшие работы американского биохимика М. Нассы. Он и его сотрудники обнаружили в митохондриях свою особую дезоксирибонуклеиновую кислоту. В митохондриях «самая золотая» из всех молекул имела форму не двухнитевой спирали, а кольца. Но это была самая настоящая дезоксирибонуклеиновая кислота.

А дальше события развертывались как в известной пословице: «Чем дальше в лес, тем больше дров». У митохондрий обнаружили свою собственную РНК-полимеразу — фермент, который обеспечивает снятие копий информационной РНК с собственной митохондриальной ДНК. Были найдены и свои митохондриальные транспортные РНК, свои персональные митохондриальные рибосомы — микрофабрики белкового синтеза. И, наконец, к этим удивительным особенностям митохондрий прибавилась еще одна. Исследованиями Б. Беррела и его сотрудников из Лаборатории молекулярной биологии в Кембридже было обнаружено, что у митохондрий имеется свой собственный генетический код. Это дало основание предполагать, что код митохондрий в эволюционном смысле более древний. А отсюда появляется основание для высказывания другой заманчивой гипотезы — может быть, много миллионов лет тому назад у существовавших живых клеток был такой же генетический код, как у современных митохондрий?..

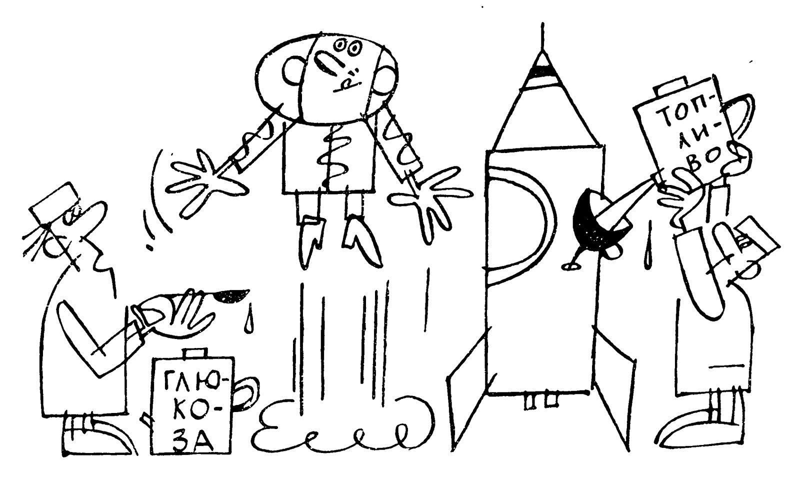
Конечно, митохондрия — не бактерия. За многие миллионы лет эволюционного процесса исходная бактериальная форма, если она и была, претерпела существенные изменения. По-видимому, бактерии вступили в определенный тип мирного сосуществования с многоклеточными организмами и в результате этого изменились сами.

Как раздобыть энергию?

Возьмем какой-нибудь самый простой пищевой продукт, например, глюкозу. Если щепотку глюкозы сжечь в пламени, образуется значительное количество энергии. Но если бы энергия, заключенная в глюкозе, выделилась мгновенно, клетка погибла бы.

В жизни ничего подобного никогда не происходит. Миллионы и миллионы лет отрабатывалась «биологическая машина», в которой энергия высвобождается постепенно, маленькими порциями, а ее избыток откладывается впрок и особым образом консервируется.

Один из самых простых способов выработки энергии живой клеткой называется гликолизом. Глюкоза, как из-



вестно, продукт, сладкий на вкус. А термин «гликолиз» образован из двух греческих слов: «гликис» — «сладкий» и «лизис» — «распад». Проще говоря, гликолиз — это распад глюкозы в живой клетке.

Как быть с избытком энергии? Предположим, энергия выделяется сейчас, а использоваться будет значительно позже. Или такая ситуация: энергия вырабатывается в одном месте, а потребляться должна в другом.

В процессе эволюции эти проблемы были разрешены самым удачным образом. В живой клетке избыток энергии накапливается в виде «универсального топлива», которое может быть использовано в любой момент. Таким универсальным топливом в клетке служит аденозинтрифосфорная кислота (АТФ). В молекуле этого соедине-

ния есть три остатка фосфорной кислоты. Для присоединения последнего, третьего, остатка требуется очень много энергии. Поэтому, когда он отщепляется, выделяется значительное количество энергии. Энергия из связанного состояния переходит в свободное.

Живой организм работает с разной интенсивностью: то мало — мы отдыхаем или спим, то очень много: спортсмен бежит марафонскую дистанцию.

Если возникает необходимость в небольших или умеренных нагрузках, выработка энергии идет с помощью гликолиза. Из глюкозы, состоящей из шести углеродных атомов, образуются две молекулы молочной кислоты, каждая из которых содержит три углеродных атома. Одновременно с этим синтезируется две молекулы АТФ. На самом-то деле образуется четыре молекулы АТФ. Но пока гликолиз проходит до конца, две молекулы аденозинтрифосфорной кислоты расходуются снова, так что в конечном результате клетка получает две молекулы богатого энергией соединения.

Процесс гликолиза не так прост, как может показаться на первый взгляд. На пути превращения глюкозы в две молекулы молочной кислоты лежит длинная цепь химических реакций. В них участвует много ферментов, и запускает в ход все эти реакции опять-таки аденозинтрифосфорная кислота.

Увы, при гликолизе образуется лишь незначительная часть энергии, всего-навсего 47 килокалорий. А вот если грамм-молекулу глюкозы окислить до конца, до углекислого газа и воды, то выделится уже 686 килокалорий энергии.

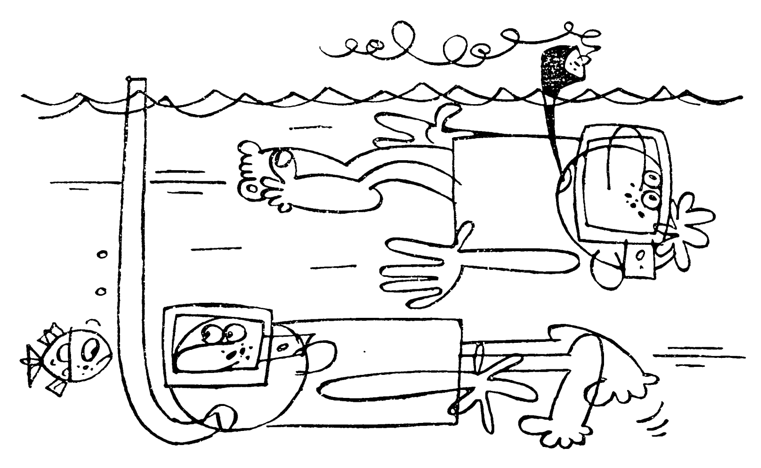
Гликолиз изучен достаточно хорошо. Он поражает своей логичностью. В процессе эволюции, растянувшейся на миллионы лет, гликолитическая машина оказалась отлично отработанной.

Как избежать «энергетического кризиса»!

Нашему организму часто приходится выполнять работу, требующую большой затраты энергии. Гликолиз не может обеспечить энергией резко возросшую потребность клетки. Казалось бы, надвигается опасность «энергетического кризиса». Однако он, как правило, никогда не наступает. В клетке существует другой, еще более совершенный, еще более универсальный способ наработки энергии.

Клетки всех млекопитающих и человека получают большую часть энергии за счет процесса дыхания. В связи с этим один известный современный биохимик как-то в шутку заметил: гликолиз по выработке энергии так относится к дыханию, как слабосильный одноцилиндровый двигатель, установленный на велосипеде, к мощной реактивной турбине современного лайнера.

Слово «дышит» всегда ассоциируется в нашем понимании со словом «живет». И конечно, понятие «жить» всегда включает «дышать». Специалисты понимают под «дыханием» длинную цепь химических реакций, в результате которых образуется максимальное количество энергии, а ее избыток консервируется в виде аденозинтрифосфорной кислоты.



При дыхании источником энергии могут служить не только глюкоза, но и значительно более сложные химические соединения: белки, жиры и углеводы. Но, как бы ни были сложны эти вещества, все они превращаются в простое химическое соединение, содержащее всего два углеродных атома — остаток хорошо известной многим уксусной кислоты.

Затем образовавшиеся остатки уксусной кислоты вступают во второй этап дальнейших превращений, который называется циклом Кребса, по фамилии известного английского биохимика.

Г. Кребс — один из классиков биохимии. Он ученик другого знаменитого ученого — О. Варбурга. В 1954 году Г. Кребс возглавил работу кафедры биохимии в Окс-

фордском университете, который славится своими научными традициями. Ученый широко известен блестящими работами в области изучения азотистого обмена. Он, в частности, выяснил механизм синтеза мочевины, важнейшего продукта обмена веществ в печени животных.

Еще работая в Кембридже, а потом в Шеффилде, Г. Кребс выполнил серию блестящих исследований по превращению лимонной кислоты, которая относится к так называемым трикарбоновым кислотам. Она играет важную роль в обмене углеводов, жиров и аминокислот в организме. Результатом этих исследований ученого стала фундаментальная теория обмена веществ в тканях, которая и была названа по имени автора циклом Кребса.

Основные результаты были опубликованы автором в 1937 году. Прошло немало времени, семнадцать лет. Работы Г. Кребса получили всеобщее признание, и в 1954 году за открытие цикла превращений лимонной кислоты ему была присуждена Нобелевская премия.

Цикл Кребса — универсальная химическая система. Пожалуй, это главный, если не единственный, путь превращений остатков уксусной кислоты во всех тканях млекопитающих и человека. Он распространен среди многих микроорганизмов и у большинства растений.

В цикл Кребса входит не менее десяти последовательных химических реакций. «Главная задача» цикла — поэтапно отнимать водород от молекулы уксусной кислоты, образовавшейся на первом этапе процесса дыхания. В конечном итоге это приводит к образованию двух молекул углекислого газа и четырех пар атомов водорода.

На третьем этапе процесса дыхания должна произойти, казалось бы, простейшая химическая реакция: водород соединится с кислородом, и выделится энергия.

Однако если кислород и водород будут взаимодействовать быстро, произойдет мощный взрыв. Можно смешать в стеклянной колбочке кислород и водород и начать реакцию, пропустив через смесь электрическую искру. Результат будет плачевный: стеклянная колбочка разлетится вдребезги. Конечно, в домашних условиях такие опыты проводить ни в коем случае нельзя.

Нечто похожее, вероятно, произошло бы и с живой клеткой, если бы ее кислород и водород прореагировали с большой скоростью. Взрыва бы, конечно, не последовало, но клетка бы наверняка погибла. Чтобы этого не произошло, на третьем этапе процесса дыхания водород

постепенно, маленькими порциями поступает от одного вещества — передатчика водорода к другому. Это специальные соединения, имеющие сложное химическое строение. Энергия освобождается тоже не сразу, а постепенно, частями, в нужном для клетки количестве, а ее избыток консервируется в молекулах аденозинтрифосфорной кислоты.

Последний этап процесса дыхания, пожалуй, наиболее ответственный. Именно здесь энергия окисляемых веществ «перескакивает» в молекулу аденозинтрифосфорной кислоты. И как это происходит, конечно, заслуживает специального рассказа.

Секретная лаборатория митохондрий

Когда я был студентом биологического факультета Московского университета, мне крупно повезло. Я слушал лекции замечательных биохимиков и отличных педагогов, академиков С. Северина и В. Энгельгардта.

С. Северин блестящий лектор. Во время моей учебы в университете и сегодня, в наши дни, на его лекции приходят студенты других факультетов. В его изложении сухие биохимические схемы приобретают характер захватывающих рассказов о трудных дорогах научного поиска. Его лекции о гликолизе и процессах дыхания были динамичными и, я бы сказал, остросюжетными. Как будто вы сами вместе с лектором распутывали сложный клубок биохимических реакций и становились соучастником и очередных сенсационных открытий, и очередных разочарований.

Представим себе, что мы на лекции. Она подходит к концу. На доске написана стройная цепь химических реакций. Кажется, все ясно и задача решена. Но лектор, как опытный кормчий, ведет аудиторию дальше. «Итак, — говорит он, — загадка процесса дыхания решена или, по крайней мере, близка к разрешению. Однако один маленький, но упрямый факт способен сразить, казалось бы, несокрушимую и даже элегантную гипотезу».

В это время звенит непрошеный звонок.

«Как развивались события дальше, — говорит спокойно лектор, — вы узнаете на следующей лекции».

Академик В. Энгельгардт не только один из создателей современной молекулярной биологии. Во всех обла-

стях биологической химии, в которых работали он сам и его сотрудники, сделан существенный вклад.

Необычно смелая научная идея о существовании самой тесной связи между процессами дыхания и образованием богатой энергией аденозинтрифосфорной кислоты была высказана им в начале тридцатых годов. Через несколько лет эта идея нашла полное подтверждение в работах ученых Дании и Советского Союза.

Мы уже знаем, что в молекуле аденозинтрифосфорной кислоты есть три остатка фосфорной кислоты. Если их всего два, такую кислоту называют аденозиндифосфорной. Стоит к аденозиндифосфорной кислоте присоединиться еще одному остатку фосфорной, как получается уже знакомое нам и богатое энергией соединение — аденозинтрифосфорная кислота. Этот процесс биохимики называют специальным термином — фосфорилирование.



Теперь возникает законный вопрос: а где, в каком участке живой клетки это все совершается?

Сегодня ученые хорошо знают, что в митохондриях. Именно здесь идут одновременно процессы фосфорилирования и окисления. Эти два последних научных термина исследователи обычно объединяют и говорят так: образование аденозинтрифосфорной кислоты в митохондриях идет в результате процесса окислительного фосфорилирования, или, иными словами, что процессы окисления сопряжены с процессами фосфорилирования.

И все же самый тонкий механизм образования энергии оставался неясным. «Секретная лаборатория мито-

хондрий» неохотно открывала свои двери перед исследователями. Трудно было объяснить, каким образом энергия, выделяющаяся при окислении, перемещается в молекулы аденозинтрифосфорной кислоты. Разгадкой этого занялись одновременно в нескольких лабораториях Советского Союза и за рубежом.

Пожалуй, наиболее интересные, систематические и оригинальные работы ведутся в лаборатории, возглавляемой талантливым воспитанником биологического факультета Московского университета членом-корреспондентом Академии наук СССР В. Скулачевым. Но ни одно из научных, даже самых оригинальных представлений не возникает на пустом месте. У каждого есть и своя предыстория. Имеет ее и точка зрения, отстаиваемая В. Скулачевым и его сотрудниками.

К тому моменту, когда стали формироваться взгляды ученого на природу образования энергии в митохондриях, в науке существовало уже несколько гипотез. Гипотезы рождаются и умирают. Только некоторые из них дорастают до теории и в таком виде существуют более или менее длительный период времени. Большинство гипотез быстро становится достоянием истории.

История развития представлений о дыхательном фосфорилировании испытывала взлеты и падения, а иногда становилась остросюжетной, как детектив. Вот одна из таких остросюжетных ситуаций. В 1961 году в Москве на Всемирном биохимическом конгрессе с лекцией выступил один из крупных специалистов по окислительным ферментам Д. Грин — директор института энзимологии в университете штата Висконсин. Его лекция вызвала огромный интерес. Казалось, совсем немного, и проблема превращения энергии при дыхании клетки будет решена. Что осталось сделать еще один шаг...

Прошло три года. Работает новый биохимический конгресс. На трибуну поднимается ближайший помощник Д. Грина — Дж. Уэбстер и сообщает об успехах принципиально важных экспериментов. Начинает казаться, что основная проблема биоэнергетики решена. Но не тут-то было. Через некоторое время выясняется, что опыты Дж. Уэбстера не воспроизводятся. Об этом со всей ответственностью заявляет другой американский ученый — Э. Ракер, тоже видный специалист по биоэнергетике. Он сначала звонит, а затем приезжает в лабораторию Д. Грина и просит авторов показать протоколы опытов. Не вкралась ли в расчеты ошибка?

Посылают за автором экспериментов — Уэбстером и просят принести протоколы. Тот узнает о причине вызова и... исчезает. Исчезает в самом прямом смысле этого слова. Проще говоря, убегает. Проверку протоколов проводят без него. И вот тут выясняется, что расчеты, проведенные Дж. Уэбстером, сознательно подтасованы. Через месяц фальсификатор объявляется, но, конечно, ничего вразумительного в свое оправдание сказать не может. А что делает Д. Грин? На съезде американских биохимиков он делает доклад с ядовитым названием «О вкладе Дж. Уэбстера в изучение дыхательного фосфорилирования» и рассылает текст своим коллегам — специалистам по биоэнергетике. За обман помощника Д. Грину пришлось заплатить дорогую цену.

Пожалуй, одним из самых старых представлений является химическая гипотеза. Ее сторонники рассуждают примерно следующим образом. При окислении от молекулы отнимаются атомы водорода. Атом водорода, как и полагается, состоит из протона и электрона. Иными словами, окисление можно представить не только как отщепление и перенос атома водорода, но и как перенос электронов. Этот процесс сопровождается выделением энергии. По мнению сторонников химической гипотезы, всегда должно образовываться какое-то промежуточное химическое соединение. И именно в нем должна предварительно накапливаться энергия, которая затем консервируется в АТФ.

Химическая гипотеза объясняла многие экспериментальные данные. Но увы! В течение двадцати лет это таинственное промежуточное соединение, богатое энергией, так и не было найдено. Гипотеза не учитывала и другого важного наблюдения: процессы окислительного фосфорилирования могли идти только в митохондриях, у которых мембраны не повреждены. Объяснения этому явлению гипотеза не давала.

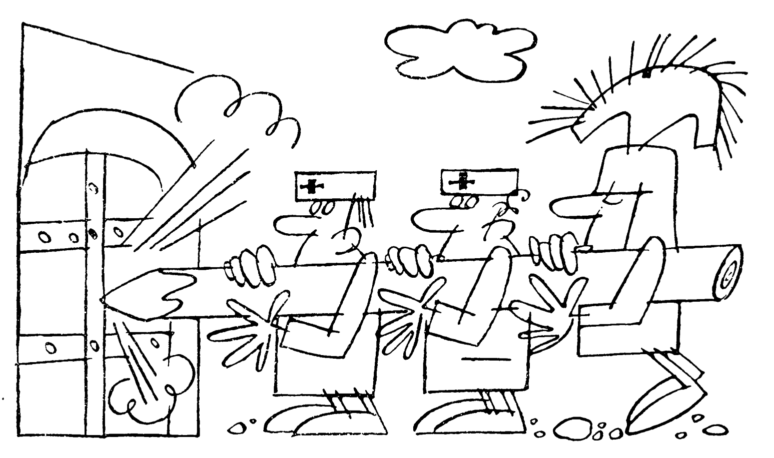
Промежуточное соединение неизвестного химического строения искали и не находили так долго, что у некоторых исследователей закономерно возникла еретическая мысль: а может, его вообще не существует?

Откровенно говоря, автор новой химикоосмотической гипотезы П. Митчел так и думал. П. Митчел — ученый, которого редко встретишь в наше время коллективных исследований. Этот англичанин живет на своей ферме, занимается сельским хозяйством и... биохимией. Судя

по всему, такая ситуация его вполне устраивает. Биохимия для него — любимая специальность, сельское хозяйство — средство к существованию.

Первые научные выступления П. Митчела, как и следовало ожидать, встретили более чем прохладно. Когда замахиваются на устоявшиеся представления, это обычно не вызывает восторга. П. Митчел считал, что при переносе атомов водорода (или соответствующих ему электронов) от одного вещества к другому образуется перепад концентраций ионов водорода. Это и служит движущей силой процесса фосфорилирования, при котором происходит наработка энергии.

Все было бы очень хорошо, но, к сожалению, гипотеза П. Митчела долгое время оставалась умозрительной.



Ей явно не хватало подкрепления экспериментальным материалом.

Прошло некоторое время.

Упорную осаду биоэнергетической крепости начали ученые Московского университета. Опираясь на ряд рассуждений П. Митчела, сотрудники отдела биоэнергетики развили и обосновали оригинальное представление о биоэнергетическом мембранном потенциале.

Как мы уже знаем, митохондрии снабжены многочисленными мембранами. Биологические ускорители химических реакций, или, иными словами, ферменты, находятся в толще этих мембран. При окислении органических веществ атомы водорода (или соответствующие им электроны) перемещаются от одного фермента к другому.

При передаче этих электронов стороны мембран заряжаются по-разному: наружная положительно, а внутренняя — отрицательно. Образуется электрический мембранный потенциал.

Летом 1972 года на одном из заседаний съезда Федераций европейских биохимических обществ, который проходил в городе Амстердаме, к В. Скулачеву подошел улыбающийся П. Митчел. Он признался, что не думал, что его концепция может быть так быстро и убедительно развита и доказана работами советских ученых.

Таким образом, по Митчелу, роль дыхания в синтезе АТФ заключается в создании избытка ионов H^+ на одной стороне мембраны по сравнению с другой. А затем энергия, накопленная в виде разности концентрации ионов H^+ по обеим сторонам мембраны, расходуется на химическую работу. Иными словами, происходит синтез АТФ. Связующим звеном между дыханием и фосфорилированием служат водородные ионы.

В самом общем виде, но на биохимическом уровне, представление Митчела может быть записано так: энергетические ресурсы клетки → трансмембранная разность электрохимических потенциалов → АТФ.

По меткому выражению одного видного исследователя, «идея протонного цикла имеет такое же значение для биоэнергетиков, как концепция двойной спирали ДНК для молекулярных биологов...».

Прошло несколько лет. И вот летом 1978 года П. Митчелу вручается высшая награда Федерации европейских биохимических обществ — медаль Ганса Кребса. Митчел становится членом Королевского общества Великобритании, ему вручают золотую медаль международного научного фонда CIBA, премию Филдберга и ряд других наград. И, наконец, Нобелевскую премию.

Несколько лет назад видного советского специалиста в области биоэнергетики В. Скулачева спросили, что еще нужно сделать для развития этого направления биохимии. Ученый сказал: «Я думаю, что нам надо спокойно дальше работать, и вслед за четким ответом на вопрос, «что происходит в митохондриях», который мы уже имеем, получить не менее четкий ответ на вопрос о том, «как это происходит». Это будет лучшим ответом нашим оппонентам».

Глава III

У начала всех начал

Есть направления биологических наук, возникновение которых обусловлено бурным развитием ядерной физики. Они дети атомного века. К их числу может быть отнесена радиационная биохимия.

Недавно один довольно известный в научных кругах молодой физик так изложил свое понимание радиационной биохимии.

«Все ясно, — начал он и нарисовал мелом на черной доске жирной линией кружок, извилистую стрелку — символ ионизирующей частицы или кванта энергии. — Сначала квант энергии должен поглотиться тканью».

Физик весело и снисходительно посмотрел на слушателей, как бы говоря: уж такие-то вещи надо знать.

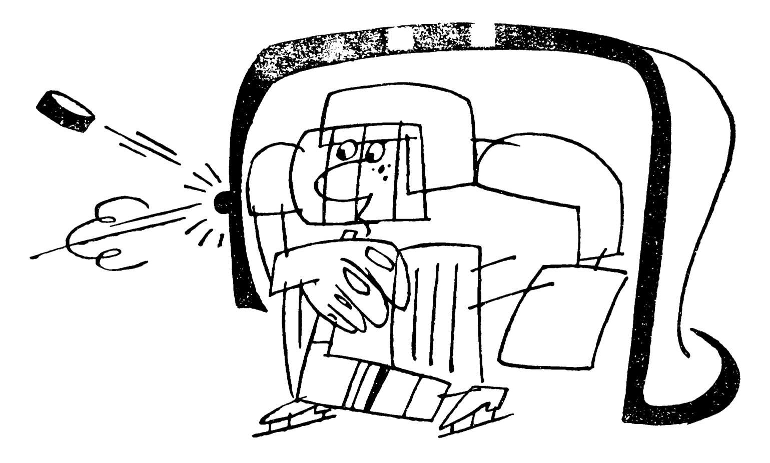
«Поглощенная энергия вызывает ионизацию молекул или их возбуждение. Возбужденные молекулы могут отдать энергию обратно в виде тепла. Но часть возбужденных молекул может и не отдать энергии, а вступить в необычные для клетки реакции. Ионизированные молекулы могут проделать то же самое. Вот эти необычные реакции и составляют предмет изучения радиационной биохимии. Как видите, все очень просто».

Физик стер мокрой губкой кружок с извилистой стрелкой, символ ионизированных и возбужденных молекул, стряхнул крошки мела с пиджака и, удовлетворенный, сел на место. К сожалению, он во многом искренне заблуждался. Радиационная биохимия изучает проблемы несоизмеримо более сложные. Попробуем изложить все по порядку.

Люди долго не знали, что ионизирующая радиация их старый и добрый сосед. Ведь население земного шара

всегда подвергалось и подвергается облучению от внешних источников ионизирующей радиации: космических лучей и гамма-лучей природных радиоактивных элементов. Источники ионизирующей радиации существуют не только вне нас. Они есть в воде, которую мы пьем, в пище, которую мы потребляем, и в воздухе, которым мы дышим. Они постоянная составная часть нашего тела. Более того, все виды ионизирующей радиации существовали всегда — до возникновения нашей планеты, в момент возникновения жизни, на всех этапах эволюционного процесса...

Все мы немножечко радиоактивны. Ведь углерод-14, калий-40 и многие-многие другие радиоактивные изотопы — наши постоянные спутники.



Ионизирующее излучение — это любое излучение, взаимодействие которого со средой приводит к образованию электрических зарядов разных знаков. Вот о нем-то в дальнейшем и будет идти речь.

Для измерения ионизирующей радиации существует целый ряд единиц. Если хотят выразить в единицах измерения количество поглощенной энергии, то говорят о «бэрах» или «зивертах». Бэр — это биологический эквивалент рентгена.

Если выразиться более точно, то бэр — специальная единица эквивалентной дозы ионизирующей радиации. Как миллиметр составляет одну тысячную долю от метра, так и миллибэр — одну тысячную от бэра. В последнее время введена новая единица эквивалентной дозы в

системе СИ — зиверт (сокращенно Зв). Один бэр равняется 0,01 Зв.

Вот что важно знать. Человечество всегда подвергалось и подвергается воздействию природного радиационного фона, составляющего постоянный и необходимый элемент внешней среды. Иными словами, с самого момента своего рождения все мы «получаем» эти бэры.

В европейской части Советского Союза, например, доза облучения от естественного фона в среднем составляет 130 миллибэр в течение года. Обратите внимание, в среднем. В зависимости от района, в котором вы проживаете, она колеблется от 70 до 200 миллибэр в год. Жители высокогорий облучаются в значительно больших дозах. Воздушная «подушка» над ними несколько потоньше, и ее легче пробивают космические лучи. В некоторых районах Индии годовая доза облучения превышает 800 миллибэр. Причина этого уже другая: слишком близко к поверхности земли залегают руды, богатые радиоактивными изотопами.

Говорят, статистика способна переработать любые цифры. Американцы рассчитали потребности среднего жителя Соединенных Штатов в пище, воде, воздухе. Были определены дозы облучения среднего американца. Он, так же как и житель европейской части Советского Союза, получает около 130 миллибэр в год. И вот что любопытно. Значительные колебания наблюдаются даже у жителей одного города. Житель Нью-Йорка в районе Бруклина получает на десять миллибэр в год меньше, чем человек, проживающий в районе Манхэттена.

Доза облучения может даже меняться в зависимости от строительного материала, из которого построен дом. Живущие в деревянном доме получают за год на 40 миллибэр меньше, чем жильцы кирпичного. Если же ваш дом построен из гранитных камней, то годовая доза облучения возрастет на 50 миллибэр по сравнению со всеми другими строительными материалами.

Несмотря на постоянное радиационное окружение, человечество не только существует, но и успешно развивается. Уже одно это позволяет сделать неоспоримое заключение: радиация — наш вполне терпимый сосед.

Мы живем в атомном веке. Ионизирующая радиация все шире внедряется в наш быт. У вас маленькая неприятность, неожиданно разболелся зуб. Зубной врач рекомендует немедленно сделать рентгеновский снимок.

Вы идете в рентгеновский кабинет, садитесь в кресло, и вам, не сходя с места, делают снимок. Облучение длилось доли секунды. Какую дозу ионизирующей радиации вы получили? Американские исследователи рассчитали, что обычный рентгеновский снимок у зубного врача добавляет вам 20 миллибэр. Все тот же средний американец получает за счет медицинских обследований около 70 миллибэр за год.

Неспециалисту представить эффективность биологического действия этих бэров не так-то просто. С одной стороны, человек получает природные миллибэры в незначительном количестве, с другой — определенный генетический эффект они оказывают.

Американские специалисты иногда приводят шутли-



вый пример, основанный, однако, на вполне серьезном расчете.

В повседневной жизни, говорят они, мы совершаем действия, которые способствуют появлению новых изменений в нашем собственном генетическом материале. Привычка некоторых мужчин носить очень узкие брюки (а не шотландскую юбку, например) вызывает повышение температуры половых желез. В свою очередь, повышение температуры способствует изменениям в генетическом аппарате половых клеток. Поэтому один миллибэр, утверждают некоторые эксперты, вызывает такой же биологический эффект, как ношение узких брюк в течение одного часа.

В современной жизни практически любая вещь мо-

жет стать опасной, если с ней не обращаться должным образом. Пузырьки воздуха могут стать смертельно опасными, если они проникнут в кровеносные сосуды, вода — если попадет в легкие... Подобные примеры многочисленны. Однако мы научились жить в окружении этих потенциальных опасностей. Конечно, ионизирующая радиация таит в себе потенциальную опасность, если с ней обращаться легкомысленно.

У некоторых людей создалось ложное впечатление, что проникающие лучи — плохо изученное, даже таинственное явление. Это серьезное заблуждение.

На самом деле ионизирующая радиация изучена значительно лучше других потенциальных опасностей, имеющихся в окружающей нас внешней среде. За ней как фактором внешней среды ведется самое тщательное, самое систематическое наблюдение. В Советском Союзе, например, постоянно работает Национальная комиссия по радиационной защите при Министерстве здравоохранения. Эта комиссия устанавливает и нормы радиационной безопасности.

Большие дозы радиации таят в себе опасность для здоровья человека. Однократное облучение всего тела гамма-лучами в дозе 100 бэр вызывает легкую форму лучевой болезни, 250 бэр — болезнь средней тяжести, при дозе 450 бэр, если не лечить, 50 процентов облученных должно погибнуть.

Ионизирующая радиация может быть невероятно грозной, если ее используют в военных целях.

Четыре десятилетия назад, в августе 1945 года, на японской земле с интервалом в несколько дней поднялись к небу два «гриба» атомных взрывов. Американский журналист, бывший на борту «летающей крепости», с которой велось наблюдение за результатами бомбардировки японского города Нагасаки, оставил такую запись: «Над землей поднялся огненный столб высотой в 3000 метров. От его вершины отделилось кипящее грибовидное облако, достигшее 15-километровой высоты». Итальянский журналист так описывает результаты атомного взрыва: «Люди, оказавшиеся непосредственно под огненным шаром, мгновенно превратились в пузырьки газа. От тех, которые отстояли немного дальше, осталось небольшое жировое пятно».

После взрыва американских атомных бомб в течение первых четырех месяцев в городе Хиросима умерли 64 тысячи человек, а в Нагасаки — 39 тысяч.

Мирный атом уже сегодня приносит огромную пользу человечеству.

Облучение злокачественных опухолей прекращает их рост. Поэтому лучевая терапия — один из основных методов лечения раковых заболеваний.

Мирный атом, вышедший из-под контроля человека, представляет собой грозную силу и таит смертельную опасность для человека.

26 апреля 1986 года глубокой ночью, в 1 час 24 минуты местного времени, произошла авария на четвертом энергоблоке атомной электростанции в Чернобыле. В результате взрыва была частично разрушена активная зона реактора и произошел выброс радиоактивных изотопов во внешнюю среду. Радиоактивными веществами была заражена окружающая территория. Попавшие в атмосферу радиоактивные изотопы, главным образом йод-131, выпали в ряде районов Украины и Белоруссии, а некоторая часть и на территории некоторых стран Европы.

Первая медицинская помощь пострадавшим была оказана через десять минут после аварии, а через несколько часов из Москвы прилетела первая бригада высококвалифицированных врачей и специалистов. Развернулась грандиозная битва с разбушевавшейся стихией, борьба за жизнь попавших в беду людей.

К великому сожалению, удалось спасти не всех. 29 человек погибли от острой лучевой болезни. Доза ионизирующей радиации, которую они получили, была слишком велика.

За людьми, в той или иной мере пострадавшими при аварии, ведутся тщательные медицинские наблюдения. Радиоактивный йод, который выпал с атмосферными осадками, полностью распался. Его период полураспада составляет 8,06 суток. А это значит, что через восемь с небольшим суток количество радиоактивного йода, где бы он ни находился, уменьшается вдвое за счет естественного процесса распада радиоактивных веществ.

Но, как говорят специалисты, йод способен аккумулироваться в «критическом органе». Критическим называется орган, ткань, часть тела или все тело, облучение которого в данных условиях причиняет наибольший ущерб здоровью данного лица или его потомства. Критическим органом для йода-131 служит щитовидная железа, нарабатывающая гормон тироксин. Функции, которые она выполняет, многолики. Удаление железы или

снижение ее активности приводит, например, к задержке развития молодого организма.

Вот почему за людьми, в щитовидной железе которых мог побывать радиоактивный йод, необходимы медицинские наблюдения.

Подведем некоторые итоги.

Незначительные дозы природного радиационного фона — обязательные факторы внешней среды. Это один полюс биологического действия. Дозы гамма-лучей в количестве нескольких сотен бэр, таящие в себе смертельную опасность для жизни, — это другой полюс. Таким образом, все зависит от того, в каких дозах будет облучен живой организм.

Радиационная атака

Странно, но факт: в процессе эволюции живые организмы не выработали органов чувств, способных ощущать ионизирующую радиацию. Ведь на всем протяжении эволюционного процесса она не представляла опасности для живой клетки.

А если мощный поток энергии из источников ионизирующей радиации ворвется в здоровую живую клетку, если раздастся такой беззвучный залп? Ведь при этом количество поглощенной энергии всегда бывает ничтожно мало, а биологический эффект значителен. Это один из самых загадочных феноменов радиационной биохимии. Попробуем разобраться в том, что происходит.

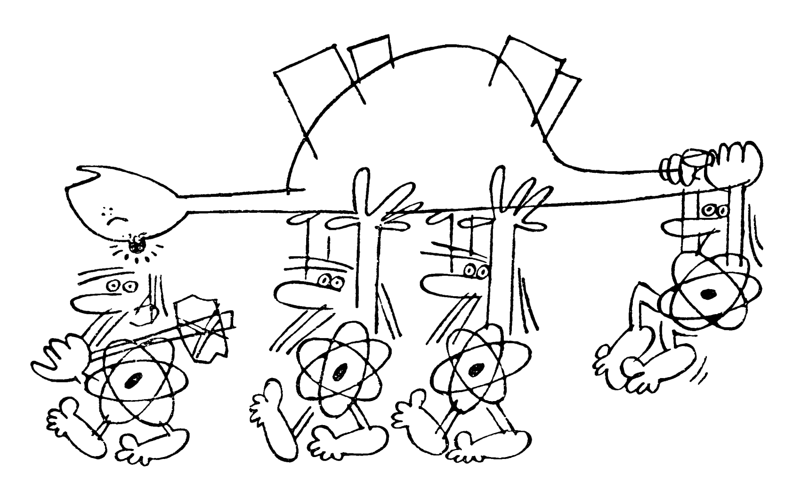
Организм облучен гамма-лучами в дозе 1000 бэр. Кванты ворвались в клетку. Та часть энергии, которая поглотилась, немедленно преобразовалась в возбужденные и ионизированные атомы и молекулы. Еще одна стотысячная секунды — и в молекулах произойдут серьезные изменения.

Но на практике, например при лечении раковых заболеваний, облучение продолжается длительно. А это значит, что каждый из мгновенно протекающих процессов повторяется многократно в течение всего периода облучения. Следовательно, все время происходят и молекулярные изменения.

Кванты энергии несоизмеримо малы по сравнению с атомами и молекулами. Для квантов энергии клетка в определенном смысле «дырява». При облучении часть квантов пройдет клетку насквозь и не вызовет никакого

биологического эффекта. Но какая-то другая часть энергии все же поглотится, и вот только эта поглощенная энергия поразит клетку.

Представим себе, что с экспериментальными целями облучают живые клетки. Рассмотрим конкретный случай: облучаются клетки экспериментальной мыши. При облучении в клетке начинается жестокая война. Чем выше доза, тем сильнее нападающая сторона. Много клеток страдает в результате прямого попадания квантов энергии в молекулы биологически важных веществ. Значительно больше образуется продуктов косвенного действия радиации: продуктов радиационного распада воды и активных осколков молекул, которые называют радикалами.



Пострадавшая клетка мобилизует все силы для защиты, для восстановления. Процессы ионизации, возбуждения молекул, образование измененных молекул происходят одновременно во всех составных частях клетки и во всех тканях. Лучевое поражение начинается сразу во многих точках. Одновременно в организме активизируются системы, которые исправляют, репарируют измененные радиацией биохимические процессы.

Конечный результат — выживает клетка или погибает — зависит от этих противоположно направленных потоков явлений.

Рядовой солдат не представляет себе картины битвы на большом участке фронта. Своими глазами он видит немногое. На картах армий и фронтов события приобре-

тают масштабность. Но зато солдат на себе чувствует, что значит острие стрелки, нацеленной на штабной карте на его участок фронта.

Эшелоны нападающих — кванты — достигли клеточной оболочки (мембраны). Она как первая оборонительная линия. В результате изменена проницаемость мембран. Но ведь значительная часть ферментов «вмонтирована» в мембраны, или, как говорят биохимики, упорядочена. В результате действия проникающих лучей эта упорядоченность нарушается. И, пожалуй, одно из главных последствий радиационного воздействия — разлаживается прежде четкая согласованность работы ферментов.

Железная диалектика связи «причины» и «следствия» немедленно вступает в силу.

Если поток квантов ударил по мембранам, деятельность всех ферментных систем дезорганизуется, искажается минеральный обмен и такая его важная часть, как обмен натрия и калия. Калия всегда значительно больше внутри клетки, чем натрия. Мембраны всегда активно откачивают натрий из клетки. В результате облучения этот натриевый насос портится.

...Радиационная бомбардировка клетки продолжается.

В ядре клетки энергия захвачена непосредственно молекулами ДНК. Произошло прямое попадание «снаряда». В отдельных участках молекулы возникли разрывы и повреждения. Нарушилась и проницаемость ядерной мембраны. Сквозь нее, как вражеские лазутчики, стали проникать отдельные ферменты из других составных частей клетки. Специальные ферменты начали расщеплять молекулы ДНК — главного генетического материала наследственности.

Все это приводит вскоре к задержке деления клетки. И если доза облучения была значительной, то в дальнейшем деление становится невозможным, и клетка гибнет. Если клетка гибнет до начала деления, то такое событие называют интерфазной гибелью. Если же радиационный удар был не столь массивным, то легко заметить работу «аварийных команд» клетки. Процессы восстановления начинаются вскоре за «нападением». Одни ферменты словно вырезают поврежденные участки ДНК, другие — сшивают поврежденные цепи молекул.

Энергия ионизирующей частицы может поглотиться митохондриями, в состав которых входят белки. Нити белковых молекул могут сократиться, сжаться, исказить

тонкую структуру митохондрий. Нарушится работа ферментов. Митохондрия начнет производить меньше энергии. Что за этим последует, легко представить. Вообразим на мгновение, что произойдет в большом современном городе, если прекратится его снабжение электроэнергией. Чтобы избежать энергетического кризиса, клетка начинает компенсировать недостаток энергии за счет более радиоустойчивого процесса — биохимического превращения углеводов.

А если кванты ионизирующей радиации попадут в рибосомы? Тогда может быть поражена сама «белковая фабрика» клеток.

Но вот радиационная атака достигла лизосом, внутри которых заключен большой набор ферментов, вызывающих переваривание всех чужеродных частиц, попадающих в клетки. В таком случае джинн выпущен из бутылки, может наступить процесс самопереваривания клетки. Клетка не сумела отразить радиационную атаку и погибла. Каковы же главные причины ее гибели?

Поражение клетки ионизирующей радиацией бывает комплексным: оно начинается одновременно в ряде биохимических систем, расположенных в самых разнообразных микроструктурах клетки. Особенно существенную роль в радиационном поражении клетки играют нуклеиновые кислоты и в первую очередь ДНК. Клетка теряет способность к делению. При лучевом поражении нарушается тонкая регуляция биохимических процессов, ферменты, отвечающие за «ремонт» повреждений в ДНК, не справляются со своими задачами, и на фоне нарастающего биохимического хаоса клетка гибнет. Именно такую картину наблюдают при облучении раковых клеток.

Наиболее полно отражает современное представление о молекулярных механизмах действия ионизирующей радиации на живую клетку «структурно-метаболическая теория». Ее создатель — видный советский ученый, член-корреспондент Академии наук СССР А. Кузин. С ним меня связывает многолетняя творческая дружба. Совсем недавно была опубликована солидная монография, в которой эта теория изложена с исчерпывающей полнотой.

Теория, в частности, исходит из признания «прямого» и «дистанционного» действия радиации на молекулы живой клетки. Прямое действие означает, что кванты энергии поглощаются непосредственно какой-либо биоло-

гически важной макромолекулой, например, молекулой ДНК, которая повреждается. При дистанционном — в результате поглощения энергии, например, молекулами воды образуются химически очень активные «осколки молекул», радикалы. Они способны перемещаться на некоторое расстояние и поражать биологически важные макромолекулы, например, ту же ДНК.

Структурно-метаболическая теория утверждает, что на конечный результат облучения мощное влияние оказывают одновременно идущие процессы восстановления. Биохимики и радиобиологи называют их репаративными. И вот еще одно важное дополнение. Теория объясняет действие ионизирующей радиации на биологические объекты «всех уровней», начиная с вирусов до человека.

Мы рассказали о случае, когда доза облучения была смертельной для многих млекопитающих и человека. А какие процессы произойдут в клетке при дозе облучения всего в 100 бэр? Тут мы можем встретиться с отдаленными последствиями лучевого поражения, которому предшествует период мнимого благополучия.

В принципе при дозе 100 бэр могут наблюдаться те же процессы, с которыми встречаются и при дозе 1000 бэр. Однако число центров поражения после радиационной бомбардировки будет значительно меньше, а процессы восстановления — эффективнее.

В одном случае восстановительные процессы залечат все раны, нанесенные радиационной атакой. В другом — следы войны останутся. Если произошли серьезные изменения генетического аппарата, то могут встретиться и отдаленные последствия лучевого поражения: увеличивается число уродов в потомстве, чаще возникает такое заболевание, как рак, наблюдаются следы преждевременного старения.

Существует еще одно загадочное свойство ионизирующей радиации: незначительная, но строго определенная для каждого вида доза может вызвать эффект стимулирования биологических процессов. Эта поразительная особенность проникающих лучей уже широко используется человеком. Но об этом лучше рассказать специально в следующей главе.

Возникает вопрос, который давно волнует исследователей. Определенный естественный радиационный фон на Земле существовал всегда. Может ли он играть какую-то роль в биологических процессах, а если да, то какую?

Выстрел в мишень

Проблема происхождения жизни на Земле еще надолго останется одной из самых сложных. Когда это произошло и как? Каким образом некая совокупность молекул «научилась» воспроизводить себе подобных? Жгучая острота этих вопросов продолжает будоражить умы исследователей.

Наша планета образовалась по меньшей мере 4,6 миллиарда лет назад. Первичная атмосфера Земли резко отличалась от теперешней: в ней отсутствовал кислород, но было значительное количество аммиака, паров воды, сероводорода, водорода, углекислого газа... С течением времени из первичной атмосферы планеты исчезали водород, аммиак, метан... Начался процесс образования органических веществ из неорганических.

Сегодня исследователи способны воспроизвести в лаборатории условия, которые существовали 3—4 миллиарда лет назад. Можно искусственно составить газовые смеси, похожие на атмосферу древней Земли. Можно вести эксперименты при температуре, которая тогда существовала. Наконец, можно воздействовать на газовую смесь источниками энергии, которые были в то время. Их энергия неиссякаема. Они были, есть и будут: ультрафиолетовое излучение, природная радиоактивность, космическое излучение, электрические разряды...

Проведем такой эксперимент. Что же мы получим?

Метан может прореагировать с аммиаком и образовать цианистый водород. Это в высшей степени ядовитое для современных животных вещество в те далекие времена активно участвовало в созидательных процессах. Цианистый водород легко реагировал, например, с непредельными углеводородами, у которых есть двойные связи между атомами углерода. В результате этой реакции образовались предшественники современных аминокислот. Тех, что входят в состав белков животных, птиц, растений, насекомых... всего живого на планете.

Цианистый водород служил важным полупродуктом для синтеза строительных блоков известной каждому современному человеку ДНК. Все тот же цианистый водород был основой и для построения жирных кислот. А ведь они строительный материал для всех жироподобных веществ.

Напрашивается закономерный вывод. Все основные типы биологических молекул, известные в настоящее

время, — неизбежный результат эволюции химических веществ.

Какова роль ионизирующей радиации в возникновении жизни на Земле? Всегда ли был одинаковым радиационный фон? И сегодня, и три миллиарда лет назад?

Попытки ответить на эти вопросы предпринимались неоднократно. Во всех живых организмах всегда существовали ничтожно малые количества природных радиоактивных изотопов: урана, тория, углерода, калия... Так вот, по расчетам некоторых ученых, поток излучения от тория, урана, калия 600 миллионов лет назад был на 6—7 процентов выше, чем сейчас. По данным других исследователей, 3 миллиарда лет назад поток излучения был выше сегодняшнего в 2,2 раза. Так обстояло дело с природной радиоактивностью.

А с космической? Современная атмосфера Земли надежно защищает ее от опасных для жизни доз ионизирующей радиации. Всегда ли земная атмосфера была таким надежным щитом?

В том-то и дело, что не всегда. Многие исследователи считают, что древняя Земля не имела атмосферы, сравнимой по своей массе с существующей. Этот атмосферный щит был бы ненадежен для живых существ. А синтез органических веществ из неорганических при этих условиях существенно облегчался.

Нельзя исключить и возможность периодического резкого увеличения интенсивности космического излучения. Это бывает при взрыве сверхновых звезд. Такие космические катастрофы, конечно, происходят нечасто, в среднем один раз в 200—300 миллионов лет. Но с ними приходится считаться.

Существовали и другие возможности для периодического увеличения потока солнечной и космической радиации. По неизвестным пока причинам наша планета периодически меняла свое магнитное поле. Одновременно менялась и мощность радиации, излучавшейся на Землю. Поэтому исследователи высказывают мнение: при изменении магнитных полей могла внезапно повыситься интенсивность потока солнечной радиации и космических лучей.

Если суммировать все исследования, можно прийти к твердому убеждению: ионизирующая радиация играла важную роль в синтезе органических веществ из неорганических в условиях нашей Земли. А образование орга-

нических веществ — необходимая ступень на пути к возникновению жизни.

Вмешательство ионизирующей радиации в создание более сложно построенных молекул продолжалось и дальше. Имитируя условия, которые существовали на древней Земле, исследователи синтезировали сложно построенные блоки, которые входят в состав наиболее важных в биологическом отношении молекул. Аминокислоты удавалось объединить в полимерные соединения, напоминающие простейшие белки. При нагревании или облучении растворов, состоящих из более простых соединений, создали молекулу такого характерного для живого организма соединения, как АТФ — универсальный источник



энергии для всех живых клеток. Эти примеры можно значительно приумножить.

Однако до образования живой клетки было еще далеко. И вот тут мы подходим к самому критическому моменту эволюции.

Существуют два основных и наиболее обстоятельно разработанных представления о возникновении жизни.

Советский ученый академик А. Опарин считал, что первые клетки, несущие признаки живого организма, возникли в первичном океане древней Земли. Этот океан в определенном смысле был своего рода первичным бульоном, в котором содержались белковые молекулы. Первые клетки родились в тот момент, когда вокруг одной или нескольких макромолекул возникла полупро-

ницаемая оболочка — прообраз современной мембраны клеток.

Брызги, летевшие от волн, могли образовывать капельки. Каждая из них окружалась слоем из жироподобных веществ толщиной в одну молекулу. Капельки захватывали из окружающей среды составные части «первичного бульона». Внутри капельки мог содержаться ансамбль молекул, напоминающих белок. Капелька снова падала в океан, и на ней образовывался двойной слой мембраны.

На каком-то этапе эволюции подобные капельки стали обладать самой примитивной формой обмена веществ. Каким образом это произошло, пока неизвестно. Генетический аппарат клетки, ответственный за передачу наследственных признаков, возник на более поздних стадиях эволюции. Можно думать, что на первых стадиях образования живых клеток информация от одной клетки к другой передавалась с помощью белков.

Другая гипотеза происхождения жизни предполагает, что первыми возникли нуклеиновые кислоты, а не белки. Сторонники этой гипотезы считают, что молекула нуклеиновой кислоты несет признаки живого организма. Ведь эта кислота, говорят они, способна «организовать» синтез белка и воспроизвести молекулу, подобную себе. По их мнению, нуклеиновая кислота — это ген в «голом» виде.

Какой бы из теорий происхождения жизни ни придерживался исследователь, ему приходится учитывать, что все процессы формирования первых клеток происходили при определенном радиационном фоне. Ионизирующая радиация — и земная, и космическая — была всегда важным моментом эволюционного процесса.

В чем был прав физик!

В начале главы мы познакомились с молодым физиком, который излагал свое представление о радиационной биохимии.

«Все ясно, — начал тогда он свой рассказ. — Сначала квант энергии должен поглотиться тканью...»

В этой части своего повествования молодой ученый был прав, потому что радиационная биохимия всегда начинается с радиационной физики и радиационной химии.

В принципе и при действии ионизирующей радиации

в очень небольшой дозе (например, природный радиационный фон) и при облучении большими дозами (облучение злокачественной опухоли) всегда происходят одинаковые процессы.

Радиационная химия и физика в ряде случаев настолько тесно связаны между собой родственными узами, что отделить одну от другой просто невозможно.

Посудите сами. В результате взаимодействия гамма-кванта с веществом энергия передается электронам. Последние отрываются от атомов и молекул и начинают двигаться с большими скоростями. Это так называемые вторичные электроны. Они расходуют свою энергию на ионизацию и возбуждение атомов и молекул.

Все эти процессы происходят чрезвычайно быстро. Житейское слово «быстро» должно иметь конкретный физический смысл. Время, расходуемое на поглощение кванта энергии, измеряется невероятно малой величиной. Необходимо одну секунду разделить на единицу с 16 нулями.

В состав нашего тела входит много воды. В теле взрослого человека ее от 43 до 61 процента, у новорожденных детей еще больше. При поглощении квантов энергии молекулами воды, входящими в состав тела человека, также будут образовываться радикалы и продукты ее химического преобразования. В опытах на животных и простейших организмах это заключение подтверждается экспериментальным путем.

В живом организме, помимо воды, огромное количество органических и неорганических молекул. После облучения из них образуется большое количество разнообразных радикалов, ионизованных и возбужденных молекул. И вот что важно: между ними возможны такие реакции, которые в здоровой клетке никогда не идут.

Статистика нередко пользуется термином «усредненный человек». Почему бы в таком случае и нам не воспользоваться термином «усредненная живая клетка»?

Специалисты по радиационной биохимии рассчитали: после облучения в дозе 1000 бэр в усредненной клетке животного образуется три миллиона возбужденных и ионизированных молекул, а в усредненном ядре клетки 900 тысяч!

В ядре сконцентрированы основные запасы наследственного материала — ДНК. 900 тысяч беззвучных радиационных выстрелов по ядру клетки, конечно, представляют для нее смертельную опасность.

Реакции между свободными радикалами, ионизированными и возбужденными молекулами идут значительно медленнее, чем сам процесс поглощения энергии. Они протекают в течение одной стомиллионной доли секунды. Но есть и настоящие тихоходы. На такие реакции тратится одна сотая секунды. Вслед за этими реакциями в облученном организме могут наблюдаться изменения обмена веществ. Чтобы их заметить, требуются секунды, минуты или даже часы.

Но вот что очень характерно для живой клетки. Поглощение энергии кванта даже молекулой наследственного вещества — самой ДНК — совсем необязательно должно сопровождаться необратимыми нарушениями. Ничего подобного. Клетка мобилизует починочные механизмы для восстановления поврежденных молекул. И не только мобилизует. Через некоторое время после квантовой бомбардировки нередко наступает полное восстановление поврежденной молекулы.

Все эти процессы — поражения и восстановления — идут при облучении клетки в широком диапазоне доз. И вот тут мы встречаемся с удивительным феноменом радиационной биохимии. Действие ионизирующей радиации на родителей может проявиться у детей, или только у внуков, или даже более далеких потомков.

Родители, дети, внуки и правнуки

Пожалуй, один из интереснейших феноменов радиационной биохимии — генетический эффект ионизирующей радиации — дал информацию для размышлений целому поколению экспериментаторов и теоретиков. Генетики и биохимики, цитологи и врачи, специалисты по молекулярной биологии, физики, «ударившиеся» в биологию, и биологи, увлекающиеся методами математического моделирования биологических систем, — все они пытались ответить на вопрос: почему облучение родителей даже сравнительно невысокими дозами ионизирующей радиации может сказаться не только на детях, но и на внуках. Действительно, почему?

Чтобы ответить на этот вопрос, для начала попробуем провести эксперимент.

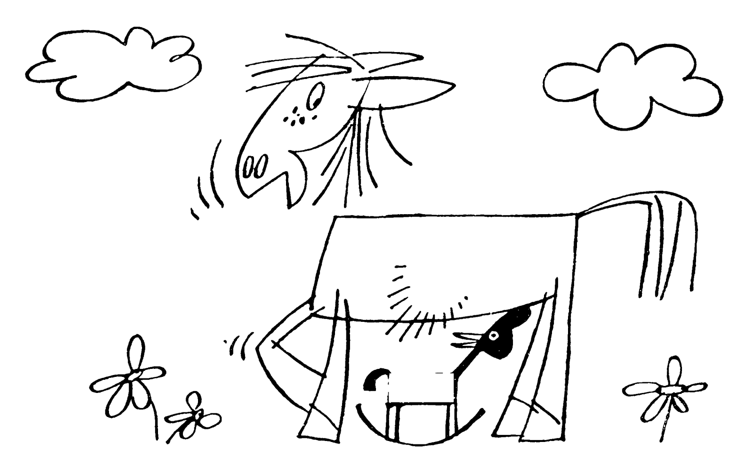
Сразу оговоримся, сделать это непросто. Чтобы получить достоверные данные, надо поставить опыт на тысячах экспериментальных животных. Да-да. Не на десятках, не на сотнях, а на многих тысячах, например, мы-

шей. Если животных будет меньше, наши данные окажутся статистически недостоверными.

Чтобы обнаружить генетические повреждения в потомстве облученных родителей, современные исследователи работают только с животными чистых линий, иными словами, на генетически однородном материале. Этих линий довольно-таки много. Они порой носят замысловатые названия, что-нибудь вроде «С-57-блек». Но названия линий международные, они понятны специалистам в разных странах, говорящим на разных языках.

В зависимости от задач, которые решают ученые, подбирается и соответствующая линия животных.

Придется провести длительный эксперимент. Он может растянуться на много месяцев или на несколько



лет. И это закономерно. Мы хотим облучать родителей, например самок мышей, и наблюдать за появлением генетических отклонений в потомстве на мышиных детях и внуках. Заметить эти отклонения непросто: их сравнительно мало.

Изменения в наследственном материале генетики называют мутациями. Мутация — это какое-то отклонение от нормы. Если хотите, мутация — это ошибка, которая допущена при печатании копии с оригинала. Но именно с помощью мутаций вид может приспосабливаться к изменяющимся условиям внешней среды.

Мутации наблюдают в живых организмах постоянно, но в очень небольшом количестве. Их вызывают различные химические вещества и ионизирующая природная,

естественная радиация. Такие мутации называют естественными, или спонтанными, возникающими самопроизвольно. Если мы хотим выявить влияние дополнительных количеств проникающей радиации на потомство, то животные со спонтанными мутациями должны служить нам контролем.

Теперь возьмем 2 тысячи самок в контрольную группу, через определенный срок у них появятся мышата. Внимательно исследуем все многотысячное беспокойное потомство. Из 10 тысяч обследованных мышат у 100 обнаруживаются отклонения от нормы. Это результат так называемых спонтанных мутаций.

Другую группу из 2 тысяч самок облучим в дозе 50 бэр. Затем обследуем 10 тысяч новорожденных мышат и обнаружим уже у двухсот из них отклонение от нормы. Таким образом, облучение самок мышей привело к увеличению генетических отклонений в потомстве.

Ученые считают, что доза, увеличивающая частоту спонтанных мутаций в половых клетках человека, может колебаться от 10 до 100 бэр. Но чтобы прийти к такому ответственному заключению, потребовалось провести опыты на многотысячной армии экспериментальных животных.

Если исследователи хотят обнаружить генетические отклонения от нормы у внуков и правнуков, чьи бабушки или прабабушки были облучены (речь идет, конечно, об экспериментах на мышах), число животных в опыте необходимо резко увеличить. Это объясняется довольно-таки просто. Говоря житейским языком, у внуков и правнуков пораженные гены все больше и больше будут «разбавляться» здоровыми. И чтобы статистически достоверно доказать влияние облучения прабабушки на правнуков, нужно провести грандиозные по числу особей эксперименты. И не одно, не два, а десятки, иногда сотни исследований. Только после этого становится возможным перенести результаты опытов с животных на человека.

Статистика — наука упрямая.

Говорят, испанский король Альфонс X Кастильский, живший в XIII веке, был не лишенным юмора монархом. Однажды под натиском навалившихся на него сложных государственных дел он высказал крамольную по тому времени мысль. «Если бы господь бог, — изрек король, — сделал мне честь спросить мое мнение при

сотворении мира, я бы ему посоветовал сотворить его получше, а главное — попроще».

Пожалуй, пожелай Альфонс X Кастильский изучать современные проблемы радиационной биохимии и радиационной генетики, ему бы пришлось нелегко. Сокровенные механизмы действия ионизирующей радиации на генетический материал не назовешь простыми.

Ионизирующая радиация может вызывать мутации разного типа. Например, так называемые точковые мутации. Это конкретные физико-химические изменения в каком-то месте, в какой-то точке молекулы ДНК.

Другой важный вид мутаций связан с нарушением самой структуры хромосом, с изменением структуры нитей.

И наконец, полезно познакомиться еще с одним видом мутаций. Она вызывается изменением числа хромосом. Их становится меньше или больше.

Один из крупных современных биологов, Д. Мэзия, как-то шутливо заметил: «Благодаря размножению клеток жизнь ухитряется обвести вокруг пальца время. При наилучших условиях продолжительность жизни отдельных клеток измеряется днями, месяцами, самое большое — десятилетиями. И по мере того как идет время, все живое начинает стареть.

Однако благодаря размножению клеток время можно повернуть вспять и притом с двойным выигрышем — вместо одной клетки получить две».

Развивая эту мысль, можно добавить: благодаря ионизирующей радиации живая клетка приобрела ту дополнительную гибкость и способность меняться в зависимости от изменений окружающей среды, которая и позволяла ей выживать на протяжении миллионов лет.

И вот тут возникает один из самых трудных, самых притягательных и волнующих вопросов: а каков интимный механизм возникновения мутаций, которые вызывает ионизирующая радиация?

Несколько раньше мы уже рассказывали о так называемых точковых мутациях. Природа их стала понятной в последнее время.

Молекула дезоксирибонуклеиновой кислоты построена из простых составных частей, пуриновых и пиримидиновых оснований. Так вот, если ионизирующая радиация вызывает точковые мутации, это значит, что произошли химические изменения в строительных блоках — пуриновых и пиримидиновых основаниях. В силу осо-

бенностей своего строения пиримидиновые основания в два раза чувствительнее, чем пуриновые.

Ну а если мутация вызвана влиянием проникающей радиации на структуру хромосом?

В этом случае события развертываются в другом месте молекулы ДНК. Одним словом, как в старой пословице: «Где тонко, там и рвется».

Если мутация — это своего рода ошибка при снятии копии с оригинала, то ее, как и любую ошибку, можно исправить. Для этих целей в организме существует система починочных механизмов и биологических ускорителей реакций, ферментов.

Предположим, после облучения произошла подобная ошибка. Сейчас же в действие вступают починочные ферменты, механизмы восстановления начинают работать на полную мощность. От их активности зависит, сохранится ошибка в генетическом материале или нет. Если ошибка исправлена, то, как говорится, все в порядке. Если нет, не исключено, что изменения в организме могут быть обнаружены у внуков или правнуков.

Несколько лет назад в одном из американских журналов была помещена статья «Радиация — вполне терпимый сосед». Специалисты по радиационной генетике и селекции вряд ли могут согласиться с таким ее определением. В умных руках исследователя ионизирующая радиация становится нашим надежным помощником.

На рабочих местах

В Советском Союзе радиационной биохимии уделяют большое внимание. В ряде научно-исследовательских институтов Академии наук, Министерства здравоохранения, Академии сельскохозяйственных наук, в институтах союзных республик ученые разрабатывают теоретические и практические вопросы этого актуального направления современного естествознания.

Широко известны, например, работы члена-корреспондента Академии наук СССР А. Кузина. В возглавляемом им радиобиологическом отделе Института биофизики Академии наук СССР успешно решается широкий круг задач радиационной биохимии. Какие биохимические реакции являются первичными, так сказать, пусковыми при лучевом поражении; с помощью каких механизмов пораженная радиацией клетка себя чинит и лечит; как с помощью небольших доз ионизирующей радиации по-

высить урожайность сельскохозяйственных культур и почему в этом случае радиация становится не вредной, а полезной.

А. Кузин воспитал целую школу советских радиобиологов. Его ученики работают во многих республиках Советского Союза и в ряде зарубежных стран. Все, кто имел удовольствие работать с ним, навсегда запомнили глубокую эрудированность этого исследователя, его доброжелательность, любовь к научной молодежи. Он активный участник международного движения ученых за мир и непременный участник многочисленных в наши дни международных радиобиологических конференций, симпозиумов и съездов.

Наконец, я, наверно, не выдам особенно большого



секрета, если скажу, что он самобытный художник, что он влюблен в поэзию и пишет стихи...

Интересные и оригинальные направления радиационной биохимии развиваются в стенах лаборатории, которую возглавляет профессор Ю. Кудряшов, на кафедре биофизики Московского университета.

Можно защитить живой организм от действия ионизирующей радиации с помощью химических соединений — своего рода противолучевых лекарств. Их называют радиопротекторами. Каков же механизм радиозащитного действия этих удивительных препаратов?

Так вот, в лабориторин Ю. Кудряшова было установлено: введение радиопротекторов животным вызывает всегда появление в тканях биологически активных соеди-

нений, которые называют биогенными аминами. В свою очередь, молекулярный механизм действия биогенных аминов опосредован через систему так называемых циклических нуклеотидов — ближайших «родственников» уже известной нам аденозинтрифосфорной кислоты. Наконец, уже циклические нуклеотиды «защищают» клетку от поражающего действия ионизирующей радиации и, пожалуй, главное — создают благоприятные условия для восстановления повреждений.

Оригинальные исследования ведутся в Центральном научно-исследовательском рентгено-радиологическом институте в Ленинграде, в лаборатории, которой руководит профессор К. Хансон.

Какие биохимические процессы в облученной клетке являются первичными? Что «начинает» лучевую болезнь? Может быть, радиационная гибель клетки — это «частный случай» физиологически «нормальной» (программной) гибели? И что радиация только «запускает» осуществление этой программы? Над разрешением этих задач интенсивно работают ученые Ленинграда.

Целенаправленные, продуктивные радиобиологические исследования проводятся учеными Узбекистана. Ими созданы с помощью радиационной селекции сорта хлопчатника, устойчивые к такому опасному заболеванию, как вилт.

Москва, Институт химической физики Академии наук СССР, отдел, которым руководит талантливый экспериментатор, профессор Е. Бурлакова. В отделе ведутся большие работы по изучению действия проникающего излучения на полупроницаемые оболочки клеток — мембраны.

И вот что удивительно. В ряде работ учеными отдела было показано: физико-химические свойства жироподобных веществ клетки (липидов), их антиокислительная активность отражают устойчивость организма к действию ионизирующей радиации.

Сегодня перспективные направления радиационной биохимии разрабатываются коллективами ученых Москвы, Ленинграда, Киева, Минска, Ташкента, Львова, Одессы, Томска, Пущина, Обнинска... Успехи этого направления современной биологии всегда были связаны с достижениями атомной физики, атомной промышленности и бурным внедрением радиоактивных изотопов в практику народного хозяйства.

Первая лаборатория радиационной биохимии была

создана вскоре после окончания Великой Отечественной войны. Институт, в который она входила, возглавил академик Г. Франк. Выдающийся исследователь-биофизик, талантливый организатор науки, он в предельно короткие сроки сплотил вокруг себя коллектив молодых, способных исследователей.

Созданная в институте лаборатория радиационной биохимии практически вся состояла из молодежи — недавних выпускников Московского университета и медицинских институтов. В течение ряда лет ею руководил один из известных советских биохимиков, И. Иванов. Лаборатория работала энергично, напористо, как говорится, с огоньком. И уже в 1956 году была опубликована первая в Советском Союзе монография по радиационной биохимии — «Обмен веществ при лучевой болезни». Эта книга, созданная под руководством профессора И. Иванова, обобщала накопленный советскими учеными опыт и анализировала достижения радиационной биохимии. Первый шаг был сделан.

Лаборатории, в которых изучают проблемы радиационной биохимии, существуют во всех развитых странах. Эта область естествознания бурно развивается, потому что мирное использование атомной энергии — объективно существующая необходимость. Практически каждый год в Советском Союзе и за рубежом проходят международные конгрессы, симпозиумы и конференции, на которых ученые не только подводят итоги своих научно-исследовательских работ, но и намечают пути дальнейших исследований.

Не всегда точки зрения ученых совпадают. Нередко для объяснения одного и того же факта привлекаются разные гипотезы.

Если существует много гипотез, значит, не хватает экспериментальных фактов. Но здесь нет ничего удивительного. Наоборот, этот процесс закономерен. В то же время очевидно, что радиационная биохимия способна дать принципиальное объяснение всей сложной цепи событий, которые развиваются вслед за поглощением квантов энергии молекулами живой клетки.

Глава IV

«Высокая» теория и «высокая» практика

Лет двадцать назад известный советский биохимик В. Скулачев сказал, что биохимию в наши дни можно сравнить с географией во времена Колумба — каждый месяц открываются «новые острова точного знания».

Это высказывание не потеряло своей актуальности и сегодня. Оно отражает состояние дел не только в биохимии, молекулярной биологии, но и в радиобиологии.

«Новые острова точного знания» — какие они?

Радиобиология — это новая отрасль естествознания. Она изучает закономерности действия ионизирующей радиации на живые организмы, на их сообщества и на биосферу в целом. Радиационная биохимия — теоретическая основа радиобиологии.

В последние годы внимание ученых привлекает направление исследований, которое называют биотехнологией. Фактически это завершающий этап исследований теоретической биологии, ее вклад в практику народного хозяйства.

Совсем недавно на прилавках книжных магазинов появилась небольшая книжка в скромной бумажной обложке. Тираж ее был невелик, всего 1350 экземпляров. Называлась монография по-деловому точно: «Радиационно-биологическая технология». Вот она лежит передо мной на рабочем столе с теплой дарственной надписью. Авторы — видный советский радиобиолог член-корреспондент Академии наук СССР А. Кузин и Д. Каушанский.

«Радиационно-биологическая технология разрабатывает приемы и способы использования энергии ионизирующих излучений, — читаем мы в предисловии, — в раз-

личных сферах человеческой деятельности, имеющих дело с живыми организмами и сырьем биогенного происхождения».

Наука всегда связана с решением глобальных проблем современности. Одна из них — проблема питания возрастающего населения планеты. Современные биологические науки вносят свой посильный вклад в их решение. И вот здесь «высокая» теория должна воплощаться в «высокую» практику. Над этим сегодня работают ученые в лабораториях всего мира. Наш рассказ будет о вкладе специалистов радиобиологов и биохимиков в практику народного хозяйства, об удивительных превращениях фундаментальных теоретических исследований в практически значимые результаты, о новом направлении научных исследований — о радиационной биотехнологии.

Стимуляция облучением

Короткая статья в газете «Известия» от 4 декабря 1984 года. Название ее по-газетному броско: «Заказ... на облучение». Это как бы репортаж с передовых рубежей науки. Скупые газетные строчки, за которыми стоят десятилетия кропотливого труда целой армии ученых. «...В научно-производственном объединении «Виерул» в Молдавии гамма-установка облучает миллионы черенков в год, благодаря этому виноградники стали урожайнее, а производительность труда людей, занятых прививками и обработкой черенков, увеличилась в 25 раз.

В Узбекистане ученые разработали и пустили в эксплуатацию опытно-производственную установку, которая облучает в инкубаторе лотки с яйцами: радиационная стимуляция дает дополнительно тысячи цыплят».

Специалист в области радиационной биохимии сказал бы об этом более точно: речь идет о стимулирующем действии ионизирующего излучения на биохимические процессы.

Какие же это области применения радиационной стимуляции? Их много. И они продолжают удивлять даже специалистов. Вот несколько примеров.

Ионизирующая радиация вызывает ускорение развития и повышение урожая при предпосевном облучении семян многих сельскохозяйственных культур.

Облучение в определенной дозе черенков и корневищ приводит к ускорению развития растений.

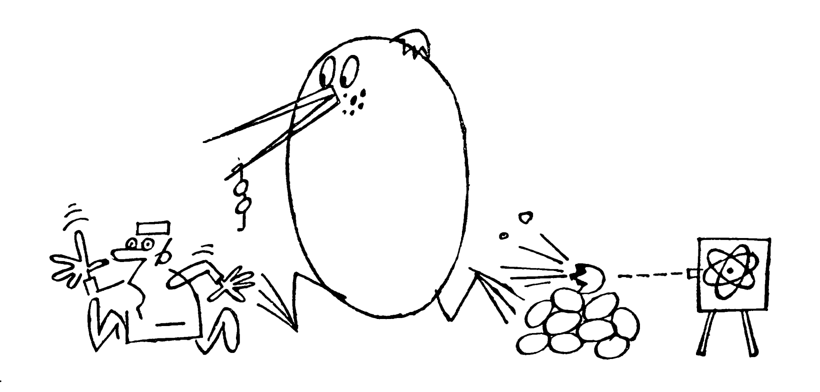
Лучевая обработка способствует отчетливому повышению всхожести у труднопроращиваемых семян.

Гамма-облучение яиц кур до инкубации стимулирует более быстрое развитие цыплят и увеличивает яйценоскость.

Воздействие дозированными гамма-лучами на сперму рыб повышает оплодотворяемость икры и выход мальков.

И, наконец, ионизирующее облучение бактерий, плесеней, грибков, с помощью которых получают антибиотики, необходимые для организма аминокислоты, ферменты, вызывает ускорение деления и размножения микроорганизмов. При этом выход биологически активных соединений увеличивается.

Франция, Гренобль, 1981 год. Международная конфе-



ренция по промышленному применению радиоизотопов и радиационной технологии. Ученые отмечают, что применение ионизирующих излучений в промышленности возрастает ежегодно на 20 процентов.

«Создание гамма-установки «Колос», — пишут А. Кузин и Д. Каушанский, — позволит перейти в 1968—1971 годах к широким производственным испытаниям метода предпосевного облучения семян в Молдавской ССР и впервые в мировой практике внедрить в 1972—1976 годах новый агроприем в Молдавии, Киргизии, ряде областей Казахстана и РСФСР».

Каждая из перечисленных выше проблем является по-настоящему волнующей для ученого. Кажется удивительным, что каких-нибудь тридцать лет назад этими данны-

ми исследователи не располагали. Невольно вспоминаются слова известного ученого-физика Дж. Томпсона, который однажды сказал, что если бы он начинал жизнь сначала, то занялся бы изучением биологии, которая, по его мнению, находится в том же состоянии, в каком была физика, когда он начинал свою научную карьеру.

Что происходит в живой клетке при облучении труднопроращиваемых семян?

Всхожесть некоторых сортов салата составляет 25—35 процентов. При гамма-облучении в определенных дозах радиации всхожесть семян возрастает до 65 процентов. Что и говорить, стимулирующее действие ионизирующего облучения здесь очевидно.

Семя представляет собой очень своеобразное состояние живого организма. В нем максимально сохранены разнообразные структуры, обеспечивающие дальнейшее продолжение жизни растения. В то же время в семени в предельно возможной степени подавлен обмен веществ. Сохраненная структура и глубоко подавленный обмен веществ обеспечивают основную эволюционную задачу семени — сохранение наследственного материала, или, как говорят ученые, генетического кода, в период между созреванием семени и моментом его прорастания. Сам акт прорастания семени заключается в бурной активизации обмена веществ. Слова «обмен веществ» можно заменить равноценным словом «метаболизм».

При прорастании семени начинается длинный ряд взаимно связанных биохимических и биофизических процессов. Необходима вода. Нужен кислород и определенная температура. Когда эти условия соблюдены, резко возрастает дыхание семян и активизируются процессы окисления. Активация окислительных процессов необходима для накопления энергии. Без нее невозможно существование живой клетки. Накопление энергии происходит в результате образования специальных химических соединений, которые биохимики называют макроэргами. Примером таких макроэргов может служить аденозинтрифосфорная кислота.

Одновременно с образованием макроэргов синтезируются заново и резко активизируются химические вещества, которые называют триггер-эффекторами. Английское слово «триггер» переводится как «пусковой механизм». Значит, триггер-эффекторы — это вещества пусковых механизмов. Они могут иметь различное химическое строение.

Функции, которые выполняют триггер-эффекторы,

очень ответственные. Они активируют деятельность генетического материала, или, другими словами, ДНК. Совокупность генетического материала ученые называют геномом. Значит, можно сказать и так: триггер-эффекторы активируют геном прорастающего семени.

Но это, так сказать, только одна сторона дела.

Не менее важную роль играют и мембраны. Эти полупроницаемые оболочки ответственны за проникновение тех или иных веществ внутрь семени. Они отвечают и за активность биологических ускорителей химических реакций — за работу ферментов. Так вот, в прорастающем семени начинается активация деятельности мембран, обеспечивающих транспорт веществ.

В. Ингрэм — один из видных ученых, работающий в области молекулярной биологии. Биохимикам хорошо известны его работы о рибонуклеиновых кислотах, о так называемой транспортной РНК, ее строении, функции и роли в синтезе гемоглобина. «Святой троицей» молекулярной биологии он называл ДНК, РНК и белки.

Так вот, если воспользоваться терминологией В. Ингрэма, то «святая троица» в прорастающем семени салата играет такую же важную роль в синтезе и структуре макромолекул, какую она играет в жизни млекопитающих и человека. Законы молекулярной биологии в принципе одинаковы для всех живых существ.

Совершенно очевидно, что биохимические процессы протекают в нормально прорастающем семени и без какого-либо стимулирующего действия ионизирующей радиации.

Что произойдет в семени, которое с целью радиационной стимуляции облучат в дозе 1 Грэй? (Грэй — новая единица поглощенной дозы в системе СИ. 1 Грэй равен 1 джоулю, поглощенному 1 килограммом вещества. — Дж/кг = 100 рад.)

А вот что. В одном кубическом микроне ткани возникнет 180 пар ионов и около 700 возбужденных молекул. Отсюда следует, что в живой клетке с диаметром 10 микрон возникнет 800 000 активных молекул. Цифра внушительная! А это в значительной степени объясняет большую эффективность действия ионизирующей радиации на живую клетку. Можно сказать: понятно, да не совсем. Потому что возникает новый вопрос: а что делают эти 800 тысяч возбужденных молекул?

В связи с этим вспоминается высказывание видного ученого А. Хэддоу на симпозиуме, посвященном обсуж-

дению действия ионизирующей радиации на клеточный метаболизм. А. Хэддоу тогда сказал: «Хотя физическая природа первичного действия излучения хорошо выяснена и (по крайней мере, во многих простых случаях) установлены последующие химические реакции, однако связь между химическими изменениями и биологическими последствиями, по существу, совершенно не известна... Можно сказать, что в настоящий момент мы находимся в положении человека, который пытается разобраться в механизме телефонной связи, бросая в телефонный аппарат кирпичи и наблюдая за результатом».

С тех пор прошло почти тридцать лет. И наши знания о молекулярных механизмах действия ионизирующей радиации неизмеримо выросли.

Простейшая клетка, например, кишечной палочки состоит из 5 тысяч молекул. Из них 3 тысячи — вещества белковой природы. Около 1 тысячи — различные виды рибонуклеиновых кислот. 500 — низкомолекулярные вещества различного химического строения. Около 50 — углеводы. 40 — жироподобные вещества (липиды). 20— неорганические ионы. И всего одна гигантская молекула ДНК!

Если она такая уникальная, то, может быть, в ней и все дело?

К сожалению, количество и состав молекул не объясняют механизма радиационной стимуляции, хотя молекулы ДНК играют при этом решающую роль. В общем виде события развертываются в такой последовательности. Основная часть поглощенной семенами энергии ионизирующей радиации приводит к образованию химически очень активных осколков молекул. Их называют свободными радикалами. При намачивании семян они быстро исчезают и образуют сильные окислители. Их образование способствует появлению триггер-эффекторов, с которыми мы уже знакомы. А дальше события развертываются по описанной схеме. Происходит активация деятельности генетического материала прорастающего семени. И как результат — радиационная стимуляция прорастания семян.

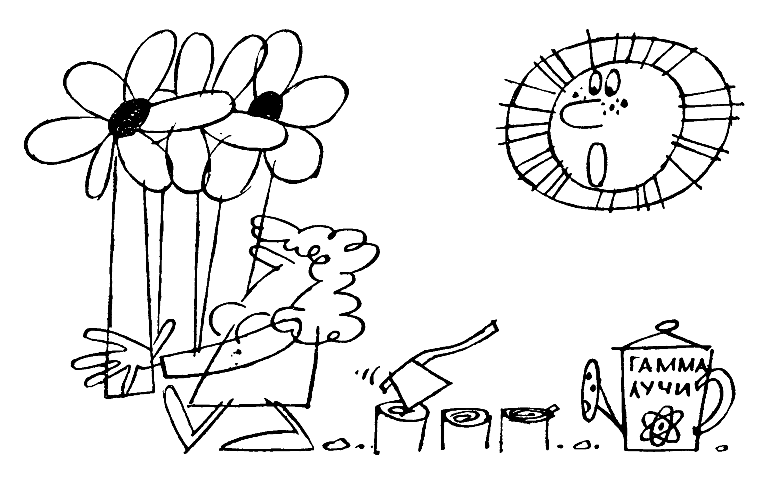
Полезная радиация

Выше шла речь о радиационной стимуляции прорастания семян салата. Этот пищевой продукт занимает скромное место в нашем рационе. В современных усло-

виях предпосевное облучение семян широко применяется с целью увеличения урожая многих основных сельскохозяйственных культур. И этот метод уже приносит сотни тысяч рублей прибыли. Вот только один пример.

В результате частичного внедрения метода радиационной стимуляции в сельское хозяйство Молдавской ССР в 1972—1974 годах было получено дополнительно 87 636 центнеров зерна кукурузы, 53 545 центнеров сахарной свеклы, 102 122 центнера силоса.

Испытания, проведенные в эти же годы в ГДР, показали, что при облучении семян кукурузы урожай возрастал на 20 процентов. При этом в силосной массе увеличилось количество аскорбиновой кислоты, крахмала. Растения становились устойчивее к заболеваниям.



По данным итальянской фирмы Stimos, предпосевное облучение семян кукурузы дает прибавку урожая зерна на 8,4 процента, что делает прием гамма-облучения семян экономически рентабельным.

Облучение семян томатов в условиях защищенного грунта в Азербайджане давало прибавку урожая на 15, в Армении — на 19 процентов.

Всемирно известны помидоры солнечной Болгарии. Облучение семян томатов широко практикуется овощеводами этой страны. Облученными семенами засевают более половины всех площадей теплиц. Основной экономический эффект получают за счет более раннего созревания урожая.

Сегодня предпосевное облучение семян с целью уве-

личения урожая, ускорения развития растений, улучшения качества сельскохозяйственных продуктов широко внедряется в практику ряда стран: Советского Союза, Болгарии, Индии, ФРГ, Италии...

Экспериментальные данные иногда легче получить, чем их объяснить.

Советский ученый А. Кузин выдвинул гипотезу о том, что решающую роль в радиационной стимуляции играют различные химические вещества, обладающие свойствами триггер-эффекторов («пусковых соединений»). Причем они включаются в действие последовательно, один за другим. И происходит активация деятельности генетического материала.

Полезно запомнить следующее. При предпосевном облучении семян с целью увеличения урожая генетическая программа развития растения не меняется. Имеет место только более быстрая, качественная и полная реализация этой программы.

Гамма-облучение находящегося в покое растительного материала (например, клубней картофеля, корневищ, черенков) вызывает более быстрое и обильное пробуждение точек роста, образование корней, более активное развитие самого растения.

Мята перечная — широко известное лекарственное растение. Ее назначают при кашле, изжоге, тошноте, как болеутоляющее при различных желудочных заболеваниях... И вот было обнаружено, что при облучении корневищ мяты наблюдали по сравнению с контролем пробуждение значительно большего количества глазков и образование побегов. Зеленая масса растения увеличивалась.

Облучение черенков черной и красной смородины приводило к лучшему укоренению их в почве, интенсивному приросту и увеличению хлорофилла в листьях. И как результат — урожай возрастал более чем в полтора раза.

Число примеров, конечно, можно значительно увеличить.

К сожалению, в настоящее время не проведено достаточного количества исследований молекулярных механизмов, ответственных за лучевую стимуляцию при предпосадочном облучении клубней, корневищ и черенков растений. Однако вполне логично допустить, что в принципе будут наблюдаться те же явления, о которых говорилось выше. Выведение из состояния покоя большего количе-

ства почек, интенсивное корнеобразование у облученных черенков — все это говорит об активации деятельности генетического материала живой клетки.

Замена генетической программы

Всегда было заманчиво использовать не только стимулирующее, но и повреждающее действие радиации с пользой для человека. Этим методом уже сравнительно давно и с неизменным успехом пользовалось другое направление радиационной биотехнологии — радиационная селекция. Говоря обобщенно, это метод получения новых полезных сортов сельскохозяйственных растений, полезных микроорганизмов.

Радиационная селекция уже широко используется в практической деятельности человека. Более того, в ближайшем будущем этот метод найдет еще более широкую сферу применения. Вот несколько официальных данных. Информация Международного агентства по использованию атомной энергии: с помощью ионизирующей радиации получено около 300 новых сортов сельскохозяйственных растений с повышенной урожайностью, более высоким содержанием белка, большей устойчивостью к заболеваниям или обладающих какими-то другими полезными свойствами. В Советском Союзе, например, выведены сорта хлопчатника, устойчивого к такому серьезному заболеванию, как вилт, получена высокоурожайная и устойчивая к полеганию пшеница Новосибирская-67. Методами радиационной селекции в США создан устойчивый к заболеванию сорт арахиса, а в Японии — высокоурожайный сорт риса. В Швеции — устойчивый к полеганию, низкорослый сорт ячменя.

В книге Д. Каушанского и А. Кузина «Радиационно-биологическая технология», опубликованной в 1984 году, приведена любопытная таблица. В ней суммированы сельскохозяйственные растения, полученные с помощью радиационного мутагенеза в разных странах. В таблице графы: культура, сорт, страна, год получения, характерный полезный признак сорта. Приведенные данные производят впечатление. Пшеница, ячмень, овес, рис, горох, фасоль, соя, бобы, люпин, арахис, рапс, мята, томаты, хлопчатник и многое другое. Страны: Советский Союз, Индия, США, Швеция, Австрия, ГДР, ФРГ, Нидерланды, Чехословакия, Япония, Бангладеш, Венгрия, Польша и ряд других. Характерные признаки: высокая урожай-

ность, раннеспелость, устойчивость к полеганию, зимостойкость, устойчивость к заболеваниям, удобство для механизированной уборки...

Мутация — это резкое изменение наследственных признаков и свойств живого организма. Она может вызываться разными причинами и в том числе ионизирующей радиацией. Последняя — мощный мутационный фактор для получения полезных «радиационных уродцев». Так вот, в настоящее время ученые широко используют ионизирующее излучение для получения максимального количества полезных для человека мутантных форм организма. На их основе в дальнейшем проводится работа по выведению нового сорта и внедрению его в практику народного хозяйства.



Для получения радиационных мутантов необходимо облучать организм, например семена растений, в значительно больших дозах, чем те, которые использовались для радиационной стимуляции развития.

«Много» или «мало», как известно, понятия условные. Доза ионизирующей радиации, абсолютно смертельная для млекопитающего, может обладать благоприятным стимулирующим действием на растения. Исследователи это хорошо знают. Поэтому при радиационной селекции растений часто используют дозы, приводящие к 70 процентам гибели облучаемых объектов, например семян. Среди оставшихся 30 процентов облученных растений наблюдается наибольшее количество радиационных мутантов. В микробиологической практике часто применяют дозы,

при которых выживают только 1—5 процентов микроорганизмов. Величина дозы зависит от радиочувствительности используемого организма.

Чем облучать и как облучать — тоже имеет определенное значение при радиоселекции.

При возрастании мощности дозы наблюдается большее количество радиационных мутаций. Если мощность дозы маленькая, то число мутаций снижается. Так происходит потому, что при этих условиях облучения успевают проходить процессы восстановления повреждений. Наиболее часто облучают воздушно-сухие семена. Повышение влажности при хранении зерна способствует ускорению восстановления, и выход радиационных мутантов резко снижается.

Количество и качество радиационных мутантов зависит в значительной степени и от того, в какой стадии развития на момент облучения находится растение. Выход радиационных мутаций будет зависеть от состояния генома в момент облучения и в период окончательного формирования мутаций.

Быть или не быть радиационной мутации? Ответ на этот вопрос зависит от тех изменений, которые происходят в молекуле ДНК при облучении.

Особый практический интерес представляет повреждение такого участка ДНК, который «сдерживает» синтез белка-фермента. Если это произойдет, то фермент начнет работать значительно интенсивнее, чем в норме. Такие «радиационные уродцы» — настоящая находка для практики. В микробиологической промышленности, например, они широко используются для получения необходимых для медиков антибиотиков, биологически активных соединений, нужных аминокислот.

Пионерам науки, как правило, приходится преодолевать много трудностей. Если выдающуюся работу коллеги не замечают, то еще не худший вариант. Более печальный случай, когда против нее активно выступают.

На первые работы по применению рентгеновского облучения для получения мутаций при селекции, пожалуй, мало кто обратил внимание. Они были проведены талантливыми советскими исследователями Л. Делоне и А. Сапегиным и опубликованы в 1928 и 1934 годах соответственно.

Прошло три десятилетия, прежде чем метод радиационной селекции прочно вошел в нашу жизнь.

Радиационные тормоза

Передо мной газетный очерк. В нем рассказывается: на рабочем столе профессора Московского института народного хозяйства имени Г. В. Плеханова доктора технических наук А. А. Кудряшовой лежат цветные снимки. На них изображены два лотка со спелой малиной. На одном — ягоды свежие, как будто только что собранные с куста. На другом — сизая заплесневевшая масса. Но, удивительное дело, свежие ягоды были сорваны десять дней назад, а испорченные хранились всего два дня. Все объясняется просто: свежие ягоды были облучены десять дней назад гамма-лучами в определенной дозе.

Сегодня ионизирующая радиация широко исполь-



зуется для консервирования, стерилизации и обеззараживания различных продуктов. Горизонты радиационной биотехнологии в этом направлении необычайно широки. Ведь речь идет о борьбе с опасными для здоровья человека микроорганизмами.

Мы сталкиваемся с одной из центральных радиобиологических проблем — различной радиочувствительностью организма. Даже для микроорганизмов радиочувствительность меняется в широких пределах — в десятки и сотни раз. Одни страдают при облучении 10 Грэй, другие — преспокойно размножаются в системах атомного реактора. В качестве показателя радиочувствительности должен быть выбран какой-нибудь тест. Им может служить потеря способности микроорганизмов к размножению.

Прекращение деления клетки является результатом взаимодействия двух противоположно направленных процессов. Одни из них повышают вероятность гибели живой клетки. К таким процессам относят, например, нарушение синтеза и целостности ДНК. Другие, наоборот, снижают вероятность гибели клеток после облучения. К ним относят восстановление молекулы ДНК, или, как говорят специалисты, ее репарацию.

Столкновение двух противоположно направленных процессов — поражения и восстановления — в облученной клетке чем-то напоминает столкновение двух сказочных начал: добра и зла. Если восторжествуют процессы репарации, клетка выживает. Если нет, клетка обречена.

Вопрос о радиационной обработке продуктов питания возник не сегодня и не вчера. Он был задан практикой, пожалуй, уже три десятилетия назад. Интерес к проблеме не случаен. С помощью ионизирующей радиации можно подавить жизнедеятельность микроорганизмов — опасных вредителей пищевых продуктов, увеличить сроки хранения картофеля, плодов, овощей, зерна, рыбы, мяса...

Вот впечатляющие данные. Разрешение на употребление в пищу картофеля, подвергнутого радиационной обработке, получено в СССР, Канаде, США, Японии, Испании, Венгрии, Дании, Голландии, Болгарии, Франции, Италии...

Облучение свежих фруктов и ягод — персиков, вишни, малины, винограда — с целью продления сроков хранения используется специалистами Болгарии, Голландии...

Можно значительно увеличить срок хранения мяса, потрошеной птицы, цыплят, облучая продукты ионизирующей радиацией в строго определенной дозе. Разрешение на употребление таких полуфабрикатов имеется в ряде стран.

Об интересе ученых к процессам радиационной обработки пищевых продуктов говорят факты. Двадцать лет назад в ФРГ состоялся 1-й Международный симпозиум по облучению пищевых продуктов, в 1972 году — второй, в Индии, в 1977-м — третий, в Голландии. В 1980 году был организован Международный симпозиум по комбинированным процессам облучения пищевых продуктов в Шри Ланке. Во Франции создан Международный центр информации по облучению пищевых продуктов. С 1977 года такая авторитетная организация, как МАГАТЭ, начала выпускать специальный информационный бюллетень, посвященный этой проблеме.

Мушиные фабрики

Настоящие чудеса наблюдали, когда использовали ионизирующую радиацию для борьбы с насекомыми-вредителями.

Известно, что развитие насекомого проходит несколько стадий. Сначала из яичка образуется личинка (гусеница). Гусеница превращается в куколку. Из нее формируется неоплодотворенная бабочка. Из последней — оплодотворенная, способная откладывать яички. Насекомые, находящиеся на разных стадиях, обладают и различной радиочувствительностью. И вот сравнительно недавно получило развитие новое направление биотехнологии — радиационная борьба с насекомыми-вредителями зерна, сухих и свежих фруктов, сушеной рыбы и ряда других продуктов питания. Облучение, например, муки гамма-лучами в строго определенной дозе предупреждает развитие такого опасного вредителя, как мельничная огневка. Облучение зерна перед его загрузкой в элеватор гарантирует от поражения амбарным долгоносиком.

А вот внешне парадоксальное событие. Чудесный летний день. Безоблачное голубое небо. На плантации цитрусовых на берегу Средиземного моря ученые осторожно открывают контейнеры и выпускают на волю, казалось бы, опасного вредителя цитрусовых — плодовую мушку.

Для чего, с какой целью?

С позиций современной радиобиологии все объясняется довольно-таки просто. По сравнению с другими тканями и органами насекомого половые железы самцов обладают повышенной радиочувствительностью. Поэтому, облучая в промышленно большом количестве насекомых гамма-лучами в определенной дозе, можно получить стерильных, но биологически активных самцов. Потомства от таких самцов не получается. Выпуская их на местности, зараженной плодовой мушкой, можно в течение 2—3 лет резко снизить общее количество вредителей. И не только снизить, но и практически уничтожить полностью.

Чтобы это произошло, необходимо иметь очень много стерильных самцов. Тогда нормальные самцы-насекомые не выдерживают конкуренции со стерильными коллегами. Для получения огромного количества стерильных насекомых строят своего рода «мушиные фабрики». Для истребления мясной мухи, например, в городе Сибринг во Флориде была сооружена такая «фабрика». Ее производи-

тельность — 54 миллиона стерильных мясных мух за неделю.

В Советском Союзе разработке метода половой стерилизации насекомых-вредителей уделяется большое внимание. Во Всесоюзном институте защиты растений разрабатывают методы борьбы с такими опасными вредителями, как гороховая зерновка, яблочная плодожорка. Ведутся работы по борьбе с дынной мухой, капустной совкой...

Проблемы половой стерилизации насекомых-вредителей успешно разрабатывают во Франции, Италии, Аргентине, Индии, Японии, Югославии, в странах СЭВ...

Интерес к этому направлению радиационной биотехнологии привлекает все большее внимание. Ведь метод половой стерилизации насекомых-вредителей имеет ряд важных преимуществ. Удается бороться с насекомыми строго определенного вида, не нанося ущерба другим, полезным насекомым.

Метод безвреден для человека, животных, растений. Не наносится вреда окружающей среде, а это очень важно. Ведь наша планета Земля не такая уж большая, и ее надо беречь.

При лучевой стерилизации насекомых события на молекулярном уровне разыгрываются примерно в следующей последовательности. При нормальном развитии насекомого, при переходе из одной стадии в другую деятельность ряда генов резко активизируется. Происходит образование информационной РНК, а затем белков-ферментов. В итоге организм насекомого переходит в следующую стадию развития. При облучении не происходит активации работы генов. Скорее, наоборот, она затормаживается. Следовательно, становится невозможным переход из одной стадии развития в другую. Таким путем можно, например, получить «вечных» гусениц. Дальнейшее их развитие прекращается.

Несмотря на кажущуюся простоту, метод борьбы с насекомыми-вредителями путем получения стерильных самцов, если так можно сказать, радиобиологически изящен.

Наш рассказ о радиационной биотехнологии был бы неполным без важного дополнения.

В последние годы стал внедряться радиационный метод ускорения медленно идущих биохимических и химических процессов в пищевой технологии. Ферментация чая, листьев табака и многое другое — все это может представлять интерес для радиационной биотехнологии.

Глава V

Наши друзья — лекарства

Наверно, в каждой семье есть домашняя аптечка с набором лекарств. За всю многовековую историю медицины, пожалуй, никогда еще не было такого множества самых разнообразных медикаментов, как в наши дни, причем с каждым годом их становится все больше и больше.

Само слово «лекарство» очень старое. Оно происходит от славянского слова «лека», или «леко», что означает и «лечение» и «медикаменты».

В русском языке слова «медик» долго не было, говорили «врач» и «цирюльник». Последние два понятия часто означали одно и то же. Только в период царствования Петра I стали употреблять слово «медик», причем в том же смысле, как и сегодня. И уже с точностью до одного года можно сказать, что в «Уставе морском», написанном в 1720 году, впервые появился новый для России термин «медикамент».

Если в арсенале лечебных средств врача петровских времен было считанное количество лекарств, то современный врач в повседневной практике имеет дело с сотнями медикаментов. Более того, ежегодно в мире синтезируются тысячи новых химических соединений.

Поиск нового лекарства — дело очень трудоемкое и, как правило, многолетнее. Из тысячи вновь синтезированных веществ лекарствами становятся считанные единицы. Да и то многие из них, просуществовав какой-то период времени, навсегда сходят со сцены. На смену им приходят новые, более эффективные.

Лекарства создаются для лечения болезней. Существует самостоятельная научная дисциплина — фармако-

логия, изучающая действие лекарств на живые организмы. Название говорит само за себя. Оно произошло от двух греческих слов: «фармакон» — «лекарство», и «логос» — «учение».

Фармакология — одна из самых старых наук, одна из самых заслуженных и гуманных. В египетском папирусе Эберса, относящемся к XVII веку до нашей эры, уже можно встретить упоминания о некоторых лекарствах, употреблявшихся египтянами почти четыре тысячи лет назад, — некоторых растениях и минералах.

В последние десятилетия в самостоятельную научную дисциплину выделилось одно из направлений фармакологии — фармакологическая биохимия. Она пытается ответить на один из самых трудных вопросов: каков молекулярный механизм действия лекарственных средств. Наш рассказ о лекарствах и будет посвящен в значительной степени этому новому направлению современного естествознания.

Начало длинного пути

Лекарств — с трудом исчисляемое количество. У каждого свое «лицо» — своя химическая структура, свои особенности всасывания, свой индивидуальный путь биохимических превращений в организме и, наконец, свой во многом неповторимый механизм действия. И, несмотря на все это многообразие, можно найти некоторые общие черты в их поведении.

Чтобы оказать лечебное действие, лекарство, естественно, должно каким-то образом попасть в организм. С этого начинается длинный путь превращений лекарств.

Некоторые лекарства всасываются за счет простых процессов диффузии в слизистой оболочке рта, а оттуда попадают прямо в кровеносную систему. И вот что любопытно. В этом случае лекарство не подвергается действию пищеварительных соков и не поступает в печень, как это происходит при всасывании из желудка или кишечника.

Иногда этой особенностью можно воспользоваться с очевидной выгодой. Ведь некоторые лекарства, если их просто проглотить, быстро теряют активность. Они быстро разрушаются в печени. Поэтому выполнение предписаний врача всегда строго обязательно. И если рекомендуется сосать лекарство, глотать его не следует. Это тот редкий случай, когда новаторство наверняка не приносит пользы.

В большинстве случаев врачи рекомендуют лекарства, которые надо глотать. Дело сделано, больной принял таблетку, она попала в желудок. Долгое время считали, что в желудке всасывается незначительное количество лекарства. Но теперь известно, что некоторые из них легко попадают в кровеносную систему из желудка за счет процессов диффузии неионизированных молекул. Например, широко известный миллионам людей аспирин. В то же время значительное количество лекарств в желудке не всасывается, например хинин.

Огромное количество химических соединений способно всасываться в тонком и толстом кишечнике человека. Некоторые проходят через кишечную стенку за счет тех же процессов диффузии. Скорость всасывания других



определяется способностью к растворению в жирах или к диссоциации на ионы. Наконец, для ряда медикаментов переход через стенку кишечника — процесс активный. Иными словами, он требует специальных переносчиков молекул лекарств и, главное, затраты энергии.

Не надо забывать и про другие пути попадания лекарств в организм. А старинный способ втирания в кожу? Лечение мазями и растираниями, которые так любили наши прадедушки и прабабушки. Способ введения, не потерявший актуальность и в наше время больших скоростей и высокого темпа жизни. Тут действует общий принцип. Если химическое соединение растворяется в жирах (липидах), то оно всасывается и через кожные покровы. Наконец, некоторые биологически активные со-

единения всасываются из легких. Газы, которые вызывают наркоз и используются при хирургических операциях, должны растворяться в жирах. Только в этом случае они будут хорошо всасываться при вдыхании.

Само собой разумеется, что если лекарство вводится прямо в вену, оно очень быстро разносится с током крови по всему организму и начинает действовать немедленно.

Выписывая рецепт, врач обязательно скажет, как и когда принимать лекарство. Например, до или после еды.

А не все ли равно, — скажет иной раз больной. — Во всех случаях оно попадет куда надо.

В том-то и дело, что не все равно. Точное предписание приема лекарства основывается на биологических механизмах его действия.



Вот, например, аспирин, или, как его называют химики, ацетилсалициловая кислота. Это лекарство лучше принимать только после еды. Во время еды в желудке выделяется большое количество желудочного сока, имеющего сильно кислую реакцию. В кислой среде аспирин распадается на уксусную и салициловую кислоты. Каждая обладает способностью сильно раздражать слизистую поверхность желудка. Если к аспирину прибегать редко, то куда ни шло. Желудок справляется с мелкими неприятностями. А вот если аспирин принимают длительный срок и помногу, то его неправильный прием до еды обязательно приведет к нежелательным последствиям, например, воспалительным заболеваниям желудка и кишечника.

Так что, если врач рекомендует принимать лекарство «через час по чайной ложке», не иронизируйте, а выполняйте. Его рекомендации опираются на неоспоримые законы химии.

Редко, когда лекарство принимают однократно. Как правило, бывает все наоборот: чтобы добиться нужного эффекта, лекарством пользуются в течение длительного периода времени — иногда нескольких недель, реже месяцев. И вот тут невольно напрашивается вопрос: а что при этом будет происходить и с организмом и с лекарством?

Возможны разные ситуации. Организм может, например, привыкнуть к лекарству, и сила его действия начнет постепенно ослабевать. Если повысить дозу, лечебное действие препарата снова возрастает, но через короткий промежуток времени начинает угасать снова. В таком случае приходится отказываться от дальнейшего приема лекарства. Описаны и прямо противоположные ситуации: повторные введения медикаментозных средств повышают чувствительность организма к дозам, которые раньше не вызывали выраженных ответных реакций. И вот что удивительно. Бывают случаи, когда после курса лечения определенным лекарством повышенная чувствительность к нему сохраняется на всю жизнь.

Все эти ситуации могут иметь место при многократном введении того или иного лекарства. Обратите внимание: могут. К счастью, в подавляющем числе случаев лекарства ведут себя в организме вполне благопристойно: оказывают лечебное действие и не вызывают побочных, нежелательных для организма реакций.

Хорошо, если проглоченная таблетка быстро оказала лечебное действие и лекарство благополучно было выведено из организма. А если лечебный препарат усваивается медленно, выводится в течение недели, а вы глотаете его по собственной инициативе, без разрешения врача, когда заблагорассудится, скажем, ежедневно? Тогда дело плохо. Лекарство станет накапливаться в организме и вместо лечебного действия будет оказывать токсическое. Возникает опасность отравления. Отсюда следует золотое правило: никогда не занимайтесь самолечением.

Общие законы поведения лекарств в организме человека неоспоримы, но опытный врач скажет, что его пациенты обладают отчетливой индивидуальной чувствительностью к лекарствам. Люди одного пола, одного возраста, болеющие одной болезнью, нередко могут по-раз-

ному реагировать на одну и ту же дозу препарата. Уровень наших знаний пока не позволяет нам удовлетворительно объяснить это загадочное явление.

Самое общее в самом разнообразном

Лекарства рождаются, достигают стадии наибольшей популярности, стареют, и большинство из них навсегда сходит со сцены. На смену им приходят новые, более эффективные и... Все начинается сначала. Но среди лекарств и биологически активных веществ встречаются настоящие долгожители. Продолжительности их жизни можно только позавидовать: сотни, а иногда и тысячи лет. За примерами ходить далеко не надо. Откройте вашу домашнюю аптечку, и вы всегда найдете в ней несколько медикаментов-долгожителей. И все они, как правило, средства народной медицины.

Одно из таких лекарств-долгожителей, например, валериановые капли — настойка из травянистого растения валерианы лекарственной. По-видимому, название этого популярного среди медиков растения связано с латинским словом «валере», что означает «быть здоровым». Таким образом, название говорит само за себя. Лекарственные свойства валерианы известны с глубокой древности. Уже в I веке в трактатах Плиния она описывается как средство от «удушья» и «грудных болезней». Врачи средневековья широко использовали валериану как средство лечения целого ряда заболеваний. А в XIII веке в Европе упоминание о ней вошло во все руководства по лечению болезней. Валериана настоящий долгожитель, и пока нет никаких признаков, что в ближайшем будущем она достигнет пенсионного возраста и уйдет на заслуженный отдых.

А теперь поговорим о некоторых общих закономерностях поведения самых разнообразных лекарств в живом организме.

Все лекарственные вещества могут быть разделены на две большие группы. Чужеродные для человеческого организма химические соединения, которые в нем никогда не встречаются. Таких лекарств великое множество. Примером может служить обычный аспирин. Встречающиеся в организме человека химические вещества. Примером таких лекарств могут служить некоторые гормоны, витамины, аминокислоты, сахара и целый ряд других соединений.

Обе группы лекарственных веществ, попадая в организм человека, подвергаются метаболизму. Но у каждой свои характерные особенности превращений в организме. В любом организме чужеродные вещества подвергаются метаболизму, в результате которого, как правило, образуются менее активные, менее токсичные, легче растворяющиеся в воде соединения. А это всегда облегчает их выведение из организма. Если лекарство растворяется в жирах, оно выводится медленнее и медленнее метаболизирует.

Некоторые из лекарств очень мало подвержены метаболическим превращениям и часто удаляются в слабо измененном виде. Их путь проходит не только через желудочно-кишечный тракт и почки. Отдельные уходят с потом, выдыхаются легкими. Могут попадать и в материнское молоко.

Многие думают, что в процессе метаболизма чужеродная молекула постепенно становится все меньше и меньше. Не всегда так. Иногда бывает наоборот. Чужеродная молекула в таком случае вступает в химическую реакцию с другой молекулой. При этом образуется более сложное по строению соединение, но в то же время и менее опасное для организма. Фармакологи в таком случае говорят, что лекарство стало менее токсичным. И что интересно, более громоздкая молекула лучше растворяется в воде, и лекарство легче выводится из организма.

Вот, например, что происходит с молекулой хорошо всем известного аспирина. В организме человека она распадается на уксусную и салициловую кислоты. Последняя частично выводится из организма в неизмененном виде, другая часть салициловой кислоты объединяется с аминокислотой — глицином. Образовавшееся соединение приобретает большую подвижность и значительно быстрее исчезает из организма.

Теперь возникает закономерный вопрос: где все это происходит?

В результате растянувшегося на миллионы лет эволюционного процесса главным местом, в котором происходит метаболизм чужеродных соединений, стала печень. Это настоящая «биохимическая лаборатория», созданная природой. Сказать, что все происходит в печени, — это сказать слишком мало. Современного биохимика интересует вопрос: в каких составных частях клеток печени происходит превращение чужеродных организму лекарств?

Возьмем кусочек печени экспериментального животного, поместим ее на часовое стеклышко и порежем на маленькие кусочки. Потом стеклянным пестиком тщательно разотрем кусочки в стеклянной пробирке. Все процедуры должны проводиться при температуре тающего льда.

После такого растирания ткань печени превращается в сравнительно однородную массу. Затем перенесем ее в пробирки и отцентрифугируем. На дно пробирки в первую очередь осядут наиболее тяжелые частицы неразрушенной ткани, целые клетки, ядра этих клеток и даже митохондрии. Этот осадок отбросим, а слегка мутноватую жидкость, которая скопилась над осадком, отцентрифугируем снова, но при значительно больших скоростях.

На дно пробирки осядут самые мелкие частички, микросомы. В них содержатся разнообразные ферменты. Эти ферменты микросом и отвечают за метаболизм чужеродных лекарств. Именно они принимают участие в окислении самых разнообразных чужеродных организму соединений. Другая часть ферментов несет ответственность за процессы восстановления чужеродных организму лекарств. Можно сказать и короче: в печени осуществляется окисление и восстановление микросомальными ферментами самых разнообразных химических соединений.

Метаболизм лекарственных веществ происходит и в целом ряде других мельчайших образований внутри клетки, например, в митохондриях.

Более того, в процессе эволюции клетки печени приобрели способность вырабатывать специальные ферменты в зависимости от возникающих ситуаций. Ведь в ряде случаев печень подвергается своего рода нашествию чужеродных организму соединений. Из этих опасных ситуаций надо выходить с честью, для каждого вида наступательного оружия должны быть созданы новые средства активной обороны.

А что происходит с лекарствами биогенного происхождения, иными словами, с теми соединениями, которые входят как составная часть в систему живых организмов и являются нормальными участниками многих метаболических реакций, — с гормонами, витаминами, аминокислотами, ферментами, сахарами и многими другими?

Они не воспринимаются организмом как чужеродные соединения и метаболизируют с помощью тех ферментных систем, которые обеспечивают нормальную жизнедеятельность тканей. При этом лекарственные вещества

биогенного происхождения испытывают все известные в биохимии реакции превращений: они могут окисляться, восстанавливаться, подвергаться распаду, у них могут происходить самые разнообразные типы перестройки молекул. Постепенно они теряют свою биологическую активность и выводятся из организма.

Лекарство атомного века

Труднее всего ответить на вопрос, почему лекарство является лекарством, как оно действует.

Как это ни звучит парадоксально, но механизм действия «молодых лекарств» изучен значительно лучше многих «старых и заслуженных». Чем требовательнее был запрос практики, тем интенсивнее и быстрее решались теоретические задачи. Наглядный тому пример — история поиска и изучения биохимического механизма действия «таблеток от ионизирующей радиации».

Середина XX века. Еще свежи в памяти людей страдания, причиненные второй мировой войной. Десятки тысяч японцев, переживших трагедию Хиросимы и Нагасаки, еще болеют лучевой болезнью. Чудовищные раскаты взрывов атомных бомб, казалось, еще слышны на всей планете. И вот именно тогда, в конце сороковых годов нашего века, одновременно в нескольких странах начинаются поиски лекарств от ионизирующей радиации.

Хорошо научиться лечить болезнь, но еще лучше уметь предупредить ее с помощью лекарств. Можно ли защититься от ионизирующей радиации с помощью конкретных химических соединений?

Социальный заказ сделан. Поиски средств химической защиты от ионизирующей радиации начались. Но рассказ об этом поиске требует небольшого отступления.

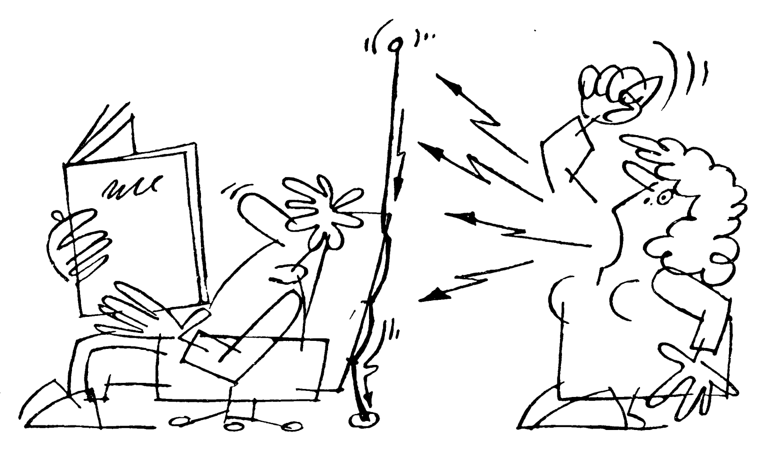
В маленькой стране Бельгии живет крупный ученый З. Бак. Он неоднократно бывал в Москве. Он почетный член Академии наук СССР. Более 10 лет назад я написал ему письмо с просьбой уточнить некоторые детали начала поиска противолучевых лекарств. Ответ не заставил себя долго ждать. Вскоре мне пришлось поехать в Бельгию. Бельгийские ученые организовали нам встречу с З. Баком, которого я раньше видел только на научных конгрессах и знал по многочисленным работам.

И вот мы сидим на его ферме в нескольких десятках километров от шумного промышленного Льежа в старинном крестьянском доме, сложенном из дикого камня.

Внешне ферма выглядит так же, как в XVIII веке: крутые, позеленевшие от времени черепичные крыши, метровые каменные стены, хитроумные узкие переходы между строениями... Но внутри дом, конечно, модернизирован: закопченный камин уживается с центральным отоплением, потемневшие дубовые антресоли — с цветным телевизором. На зеленой лужайке перед домом пасутся пони — маленькие, мохнатые симпатичные лошадки. З. Бак перехватывает мой удивленный взгляд.

— Это для внуков, — смущенно говорит он. — Я, увы, уже давно дедушка...

Мы садимся в плетенные из ивовых прутьев легкие креслица. Перед нами маленький ботанический садик — цветы из разных частей света. Хобби ученого — цветы...



Наша беседа началась.

Средства химической защиты от ионизирующей радиации обычно называют «радиопротекторами». Этот термин — производное от английского слова «протект» — «защищать». Когда-то знаменитый физик Э. Резерфорд сказал: «В природе нет явления, которое человек мог бы открыть внезапно». Открытие радиопротекторов имеет тоже свою короткую предысторию.

Ученые знали, что при облучении гамма-лучами водных растворов органических веществ нередко образуются перекиси, например, обыкновенная перекись водорода. В то же время было известно, что цианистый калий препятствует образованию перекисей. Возникла мысль вводить животным перед облучением цианистые соединения.

Тогда количество перекисей, возникающих в теле животного при облучении, уменьшается. А если они имеют отношение к развитию лучевой болезни, то цианистые соединения будут защищать животных от лучевого поражения.

Исходя из этих предпосылок, в конце сороковых годов нашего века З. Бак совместно с другим ученым, А. Герве, провел исследования на мышах. Эксперимент дал удивительные результаты. В контрольной группе погибли все животные. Им перед облучением вводили только физиологический раствор. В группе подопытных мышей, которым перед облучением вводили небольшие количества цианистого калия, выживало 50—80 процентов животных.

Вскоре была опубликована работа американских ученых Г. Патта и В. Чапмана. Они проводили свои исследования независимо от бельгийцев, но фактически обе группы исследователей искали лекарства, способные защищать организм человека от поражающего действия радиации.

Предварительные опыты показали: некоторые ферменты очень чувствительны к действию ионизирующей радиации. Их активность зависит от сульфгидрильных групп, в которых сера соединена, с одной стороны, с водородом, а с другой — с молекулой фермента. После облучения водных растворов таких ферментов их биологическая активность резко снижалась.

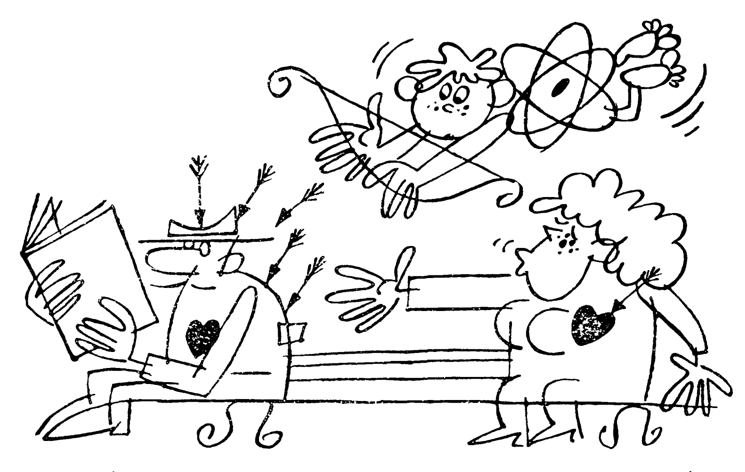
Г. Патт и В. Чапман взяли лабораторных крыс и разделили их на две группы. Опытной перед облучением ввели определенное количество аминокислоты цистеина, которая содержит сульфгидрильные группы. Животным контрольной группы — только физиологический раствор. Через несколько дней после облучения признаки лучевой болезни стали очевидными. Вялость, взъерошенная шерсть, потеря аппетита, резко снизилось количество лейкоцитов в крови. Но животные в подопытной группе выглядели значительно лучше. Через месяц в контрольной группе погибли все животные, а в подопытной выжило 60 процентов крыс.

Эти эксперименты произвели сенсацию среди специалистов. Еще бы! Они были наглядны, просты, легковоспроизводимы. И главное — таили перспективу еще более поразительных результатов.

И они не заставили себя долго ждать. Новая работа

З. Бака оказалась еще более впечатляющей. Исследователь со своими коллегами поставили следующие опыты. От аминокислоты цистеина отняли карбоксильную группу. Получили новое соединение, принадлежащее к классу так называемых аминотиолов. Более точно оно называлось бета-меркаптоэтиламин. Название длинноватое и не совсем благозвучное. Поэтому фармакологи окрестили его иначе — меркамин.

З. Бак взял две большие группы мышей. Контрольным животным, как обычно, вводили только физиологический раствор, подопытным — раствор меркамина. После этого всех животных облучали рентгеновскими лучами в дозе, вызывающей почти полную гибель мышей. Опыт длился почти полтора месяца. В контрольной груп-



пе погибли почти все животные, а в подопытной более 90 процентов мышей выжили. Это был впечатляющий результат.

В это же время интенсивные поиски новых радиопротекторов проводились и учеными Советского Союза. Химики создавали сотни новых органических веществ, биохимики изучали их действие, фармакологи — их фармакологические свойства. И. Иванов, А. Мозжухин, Ф. Рачинский, академик П. Горизонтов и его ученики, П. Саксонов и его коллеги... Десятки ученых разных специальностей.

Мне самому приходилось участвовать в поисках новых радиопротекторов-аминотиолов. В результате нескольких лет интенсивной работы М. Щукиной был син-

тезирован и прошел биологические испытания в нашей лаборатории новый мощный и эффективный радиопротектор — бета-меркаптопропиламин. Мы дали ему имя пропамин.

Наша биохимическая лаборатория изучала, почему радиопротекторы-аминотиолы обладают радиозащитным действием, на самых разнообразных экспериментальных животных. Это сложный и довольно-таки запутанный вопрос. Мы предполагали, что различные звенья биохимических процессов в организме млекопитающих обладают разной радиочувствительностью. Есть участки, более устойчивые к действию ионизирующей радиации и более чувствительные. Опыты подтвердили наши предположения. Анализ работ других исследователей свидетельствовал о том же.

Сначала мы сконцентрировали свои усилия на изучении двух очень важных биохимических процессов. На биосинтезе и метаболизме нуклеиновых кислот, с которыми связана передача наследственных признаков, и на реакциях, связанных с наработкой энергии. Оба процесса действительно оказались весьма радиочувствительными: уже небольшие дозы проникающих лучей вызывали их изменение и нарушали согласованность действия. Более того, изменения наступали сразу же после лучевого поражения — в ближайшие минуты и часы.

Если животным вводили радиозащитные средства до начала облучения, то наблюдались необычные явления. Сами радиопротекторы подавляли и биосинтез нуклеиновых кислот и процессы наработки энергии. Было над чем задуматься. Создавалось впечатление, что и лекарство и радиация проделывают одно и то же: угнетают важные биохимические процессы. Однако вскоре было установлено и принципиально важное отличие. Радиопротекторы вызывали кратковременное и обратимое угнетение биохимических процессов, а ионизирующая радиация — нарушения необратимые.

Да, но в таком случае возникает законный вопрос: к чему приводит это временное угнетение жизненно важных реакций синтеза генетического материала и наработки энергии?

Мы продолжали исследования. Через некоторое время было установлено тормозящее влияние ряда радиопротекторов на синтезирующую белок систему в ядрах клеток селезенки животных. Это торможение было временным и тоже было вызвано образованием связей меж-

ду ферментами синтеза и сульфгидрильными группами радиопротектора.

Но все, что писалось выше о механизме действия радиопротекторов, это, как говорится, только «присказка». Сам рассказ об общих закономерностях механизма действия противолучевых лекарств еще впереди.

В 1980 году в Москве в Атомиздате была опубликована книга под названием «Биохимические основы действия радиопротекторов». Она написана группой авторов: Е. Романцевым, В. Блохиной, З. Жулановой, Н. Кощеенко, И. Филипповичем. Но фактически это результат многолетних исследований всей нашей лаборатории. Вот о чем там говорилось.

Радиопротекторы вводят в организм млекопитающих, как правило, до начала лучевого воздействия. В таком случае они могут вмешиваться в любые первичные физико-химические процессы. Например, уменьшить количество ионизированных, возбужденных молекул и высокореактивных осколков молекул-радикалов. В принципе радиационный эффект в этом случае должен уменьшиться, и количество выживших животных увеличится. Но, как говорится, от принципиальной возможности чего-либо до реальной ситуации может быть «дистанция огромного размера». Удельный вес чисто радиационно-химического механизма в комплексном действии радиопротекторов оказался не столь важным.

Упростим задачу и проанализируем механизм радиозащитного действия какого-нибудь радиопротектора. Например, одного из «популярных» — аминотиола меркамина. У него две высокореактивные химические группы: сульфгидрильная и аминная. Так вот оказалось, что при введении меркамина животным он способен образовывать с белками-ферментами так называемые адсорбционные, тиоэфирные, амидные и дисульфидные связи. Но основное значение в торможении биохимических процессов имеют смешанно-дисульфидные связи. Это торможение носит временный характер. Через час-полтора оно полностью исчезает. Однако и за этот промежуток времени радиопротектор успевает «наделать много дел».

Наблюдается временное, но резкое торможение синтеза предшественников ДНК. Уменьшается скорость наработки отпечатков новой ДНК. Биохимики называют этот процесс репликацией.

При облучении молекулы ДНК повреждаются. А если это так, то ингибирование репликации способствует умень-

шению наработки «бракованных деталей» — поврежденных молекул ДНК.

Если меньше «бракованных» молекул ДНК, то облегчается работа «починочных» ферментов. Говоря языком современной биохимии, блокирование репликативного синтеза благоприятствует протеканию репаративных процессов. А это способствует повышению выживаемости облученных животных.

Мы нашли соединения, которые образовывали более длительно существующие химические связи между радиопротектором и ферментом. И что же? Вместо ожидаемого противолучевого лекарства в таком случае получалось химическое соединение, повышающее чувствительность организма к рентгеновским и гамма-лучам. Это еще раз свидетельствовало, что образование связи между радиопротектором и ферментом должно быть только временным, после чего фермент мог бы возвратиться в исходное состояние. Затянувшаяся «дружба» с радиопротектором становилась опасной.

Разгадка механизма действия лекарств — это работа не только интересная, но и в высшей степени азартная, как, впрочем, и любая другая творческая работа.

Вот перед нами формула лекарств. Здесь есть над чем подумать. Какая из функциональных групп этого химического соединения ответственна за его лечебные свойства?

Формула меркамина на бумаге выглядит до обидного простенькой. Вот аминная группа, вот сульфгидрильная. Попробуем заблокировать аминную группу и посмотрим, что из этого получится. Дело сделано. Аминная группа прикрыта. А сохранятся ли противолучевые свойства меркамина? Ставим соответствующие опыты на животных. Проходит значительный промежуток времени. Ответ весьма убедительный — противолучевые свойства лекарства снизились, но не пропали.

А если сохранить аминную группу и заблокировать сульфгидрильную? Радиозащитные свойства химического соединения резко падают. Тогда будем последовательны до конца — заблокируем и аминную и сульфгидрильную группы. Что будет теперь? Противолучевые свойства меркамина утеряны.

Тогда давайте поступим по-другому: сохраним обе функциональные группы, но сделаем молекулу подлиннее, совсем немного, всего на один углеродный атом. Теперь перед нами уже новое химическое соединение. Не меркамин,

а пропамин. У него новые свойства. В частности, более мощное радиозащитное действие. Может быть, есть смысл синтезировать более длинную молекулу? А вдруг откроем еще более активное лекарство?

Молекула получена. Но не тут-то было. Коса, как говорится, нашла на камень. Новое соединение не обладает никаким радиозащитным действием. Вроде бы и сульфгидрильная и аминная группы есть, но увы. Оказывается, за радиозащитные свойства несет ответственность вся молекула в целом. Видоизменять ее и «улучшать» лекарство можно только в определенных пределах.

Кому помогает господин случай!

У каждого лекарства своя история поиска. У ряда медикаментов эти истории носят не столь планомерный и последовательный характер, как при расшифровке действия противолучевых лекарств. Иногда в поиск вмешивается и господин случай. Но даже тогда он помогает только подготовленному уму. Доказательством может служить история поиска одного биологически очень активного соединения, которое не стало лекарством, но дало богатую информацию к размышлению для специалистов, создающих лекарства и изучающих механизм их действия.

История эта хотя и необычная, но во многом поучительная.

Поздним летним вечером 1955 года в тесной хижине горной деревушки Уаутла де Хименес, затерявшейся в гористой части Мексики, собралось несколько человек. Индейцы молча окружили странное сооружение, отдаленно напоминавшее алтарь. Среди них было два европейца. Стояла напряженная тишина. Гости с удивлением и любопытством разглядывали индейские культовые украшения. Но больше всего их внимание привлекал длинный ряд попарно разложенных на столе «волшебных грибов».

В комнату бесшумно вошла местная знахарка и прорицательница. Старуха цепким взглядом медленно обвела присутствующих. Потом, бормоча заклинания, подошла к столу и съела несколько пар грибов. Остальные раздала каждому из присутствующих в хижине. Через короткий промежуток времени старуха, казалось, погрузилась в полузабытье. Прошло еще несколько минут, и знахарка монотонным голосом стала передавать содержание своих видений.

Но галлюцинации галлюцинациями, а дела, ради кото-

рых в деревушку прибыли два гостя, оставались делами. Никто из местных жителей не заметил, как европеец, съевший несколько грибов, часть из них положил к себе в карман. Как мы увидим в дальнейшем, цели этого заимствования были благородными, и делалось все это во имя науки.

Надо сказать, что дело о грибах древних ацтеков имеет длинную историю. В XVI веке добросовестный монах францисканского ордена Б. де Саагуна в своей книге о культуре и истории государства ацтеков упоминал о грибах, которые индейцы ели во время религиозных праздников. Грибы вызывали у человека состояние опьянения.

Мнения монаха и индейцев о грибах разошлись. Францисканец называл грибы порождением дьявола, а ацте-



ки — «волшебным грибом». Более того, они считали, что существует грибной бог, который наделяет способностью предвидеть будущее и исцелять болезни.

Сохранились и каменные статуэтки божества. Это каменный гриб, на ножке которого изображено человеческое лицо. Самая древняя из статуэток имеет солидный возраст, ей более трех тысяч лет. Культ гриба восходит к глубокой древности.

Располагая образцом ацтекского гриба, европеец, присутствующий на грибной церемонии, на следующий год отправился в леса Мексики. Вместе с известным специалистом-биологом они разыскивали в лесных дебрях грибы древних индейцев. Вскоре такие грибы нашли. Это фактически был не один вид грибов, а целое семейство.

Внешне грибы напоминали заурядную поганку, растущую в подмосковных лесах. Вот только, пожалуй, шляпка молодого гриба по форме очень похожа на мексиканское сомбреро.

Через некоторое время исследователи располагали примерно 100 граммами ацтекских грибов, выращенных в парниках под Парижем. Можно было начинать разгадывать секрет действующего начала. Решили испытать фармакологическое действие грибов на лабораторных животных. Однако не тут-то было. Ощутимого действия на животных грибы не оказывали. Может быть, они теряли свое «волшебное» свойство в то время, когда выращивались в теплицах?

Тогда один из исследователей, А. Гофман, решился на рискованный шаг: испытать действие грибов на себе. Он съел необдуманно большое количество высушенных грибов. Опыт, к счастью, окончился без серьезных последствий. Исследователям стало ясно, что первые неудачи экспериментов объяснялись очень просто. Ведь животные не могли рассказать о своих ощущениях.

После длительных обсуждений А. Гофман и его коллеги решили продолжить поиски действующего начала грибов. Сухие грибы истолкли в порошок и экстрагировали хлороформом. Это сильный растворитель для многих органических веществ. Потом хлороформ выпарили. Таким образом, получили уже два образца порошка. Один остался после обработки сухих грибов, второй — после выпаривания хлороформа. Оба порошка были испытаны исследователями. Грибной остаток вызывал галлюцинации, хлороформенный — нет.

Из этого следовало, что действующее начало мексиканских грибов заключено в грибном остатке. Его обработали уже другим сильным растворителем, ацетоном. И повторилась прежняя история. Ацетонный порошок был неактивен. Действующее начало упорно пряталось в грибном остатке. Тогда прибегли к помощи метилового спирта. И вот тут действующее начало изменило своим привычкам и полностью перешло в метиловый спирт. Грибной остаток был отброшен. К метиловому спирту добавили воду, раствор как следует смешали, а потом выпарили досуха. Все искомое вещество «волшебных грибов» содержалось в коричневатом порошке на дне колбы.

Чтобы выделить действующее начало мексиканских грибов в чистом виде, пришлось использовать уже современный метод анализа, хроматографию на бумаге. Этот

метод весьма прост, он основывается на законах физики и химии и отличается высокой точностью.

Экспериментаторы взяли 50 миллиграммов сухого порошка и растворили его в метиловом спирте. Потом пипеткой нанесли раствор на край толстой фильтровальной бумаги и высушили в токе теплого воздуха. Затем взяли стеклянную банку, поперек которой сверху поместили длинную узкую стеклянную лодочку. Ее края упирались в края банки, и лодочка как бы висела под крышкой банки. Один край бумажного листа опустили в раствор бутилового спирта, который налили в лодочку, а чтобы не вывалился, прижали к ее дну кусочком стеклянной палочки. Теперь бумажный лист висел внутри банки, не касаясь стенок и дна. Банку закрыли крышкой и оставили стоять в течение нескольких часов.

Фильтровальная бумага начинала поглощать раствор бутилового спирта, растворитель медленно пропитывал бумагу, проходил сквозь исследуемое вещество.

Если исследуемый образец содержал несколько химических соединений, то все они в зависимости от строения оседали в разных местах фильтровальной бумаги. Медленно, но неотступно пропитывая бумагу, растворитель так же медленно и неотвратимо растаскивал индивидуальные химические вещества по своим местам. (Если, например, в исходной смеси было пять различных соединений, на хроматографической бумаге они оседали в пяти различных местах.)

Потом каждое пятно вырезали ножницами и поместили в растворитель. Все химические вещества перешли в раствор. Когда растворитель выпарили, на дне колбочки остался порошок. Проверив фармакологическое действие, исследователи наконец выделили действующее начало мексиканских грибов. Они нарекли его псилоцибином, по имени ботанического названия мексиканских грибов.

Теперь исследователи могли приступить к самому интересному, с точки зрения любого химика, — выяснить химическое строение таинственного вещества. Вскоре было найдено, что в его состав входит хорошо известная индольная структура — шестичленное и пятичленное углеродные кольца. Потом обнаружили, и это было большой неожиданностью для исследователей, фосфор. Загадочное вещество быстро теряло свою таинственность. Оно состояло из углерода, водорода, кислорода, азота и фосфора. Прошло еще немного времени, и ученые смогли расшиф-

ровать структурную формулу активного начала гриба древних индейцев Мексики.

Приближался завершающий этап сражения ученых с природой. Надо было синтезировать в лаборатории вещество, которое природа научилась делать в течение миллионов лет. Вскоре синтез осуществили. Сегодня это соединение можно получить в любой современной химической лаборатории.

Итак, химические исследования строения и синтез природного фармакологически активного вещества были окончены. Возникает вопрос, для чего все это нужно? Ларчик открывается не так-то просто. Придется рассказывать все по порядку.

В молекуле псилоцибина исследователи уже давно обнаружили индольные кольца. В свою очередь, индол — это составная часть широко распространенной аминокислоты, которую называют триптофаном. В ее состав входят индол и аминокислота аланин.

Аланин — это уже совсем простенькая аминокислота. Всего три углеродных атома. Повторение, как известно, мать ученья. Повторим все в обратном порядке. Если от триптофана отнять аланин, получится индол, а индол входит в состав псилоцибина. А вот если от той же аминокислоты триптофана отнять только «кусочек» аланина, или, как говорят химики, лишить ее кислотных свойств — отщепить карбоксильную группу, получится новое соединение, серотонин.

Это соединение широко известно в биохимии. И не только известно, но и очень популярно. Серотонин есть в головном мозгу всех млекопитающих и в том числе человека. Это соединение принимает важное участие в процессах, протекающих в центральной нервной системе.

Будем последовательны. Итак, и в строении серотонина, входящего в состав головного мозга человека, и в строении псилоцибина — активного начала «волшебных» грибов древних индейцев — есть нечто общее. Индольные структуры. Все это наводило на мысль, что индольные структуры играют большую роль в биохимии психических процессов.

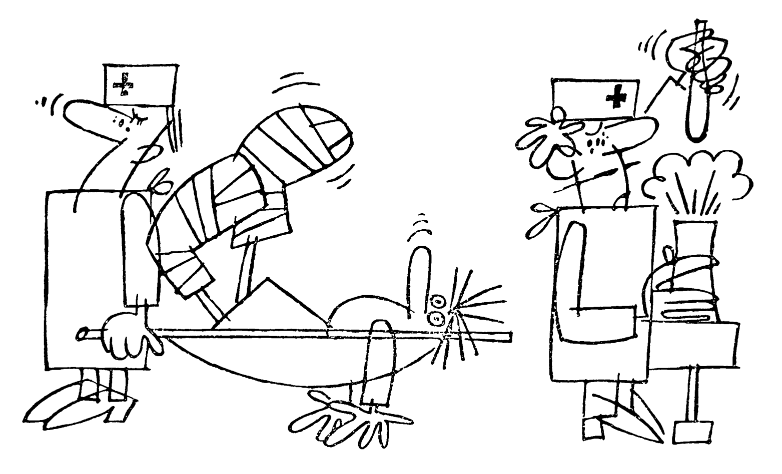
Удивительны длинные и трудные пути поиска биологически активных химических соединений. Блистательная расшифровка действующего начала «волшебного гриба» древних ацтеков — это всего-навсего один только робкий шаг к пониманию гигантской проблемы работы человеческого мозга.

Конечно, случайное открытие лекарств или биологически активного вещества явление само по себе весьма редкое. В наш век бурного развития химиотерапии, лечения заболеваний с помощью лекарств, надеяться на случай никому не приходит в голову.

Как искать новые лекарства?

Если бы вам предложили заняться поиском новых лечебных средств, как бы поступили?

Наверное, можно попытаться решить задачу так. Существует какая-то болезнь. Попробуем лечить ее всеми вновь синтезирующими химическими соединениями. Конечно, проверять действие новых препаратов предполага-



ется только на лабораторных животных. При этой ситуации существует какая-то надежда, что в конце концов мы наткнемся на нужное лекарство. А справимся ли мы с поставленной задачей? Ведь в мире ежегодно во всех химических лабораториях синтезируются тысячи новых веществ.

Несмотря на очевидность трудностей, ожидающих экспериментатора на этом тернистом пути, поиск лекарств таким способом вполне возможен. Более того, он существует и даже носит самостоятельное название. Это метод скрининга, или, проще говоря, просеивания.

В современных научно-исследовательских институтах, занимающихся поиском новых лекарств, метод скрининга модернизирован. Вновь синтезированное химическое сое-

динение проверяется сразу по десяткам фармакологических показателей. Например, выясняют, как новый препарат влияет на кровяное давление, частоту сокращений сердечной мышцы, скорость дыхания, подавляет ли он рост раковых клеток, угнетает ли развитие и жизнедеятельность бактерий и многое другое. Охарактеризованное по десяткам тестов, новое соединение получает паспорт, регистрируется в журналах, кодируется, и этот код заносится в электронную вычислительную машину. Теперь высококвалифицированные эксперты могут решать, что делать с вновь синтезированным веществом. Целесообразно использовать его для лечения какого-то заболевания или нет.

Но возможен и другой подход к поиску лекарства. Сначала детально изучить механизм возникновения заболевания, а потом уже создавать лекарство, сначала исследовать устройство замка, а потом подобрать к нему ключик. Этот путь, хотя и подкупает своей логичностью, встречает серьезное возражение. Действительно, а чем же лечить больных, если заниматься только изучением механизма заболевания?

Выберем золотую середину. Будем широко использовать метод скрининга и одновременно изучать механизм возникновения заболевания. И сразу же начнем исследовать биохимический механизм действия лекарства. Попытаемся понять, почему это лекарство лечит, а другое, похожее на него химическое соединение — нет. Нащупав новый медикамент, обладающий лечебным действием, попробуем с помощью химиков «улучшить» молекулу. Иными словами, постепенно меняя ее строение, последовательно вводя новые группировки, мы попытаемся усилить действие медикамента. Именно такой комплексный метод поиска лекарств и биохимически активных соединений сейчас широко используют фармакологические фирмы.

Новое в старом

Немало лекарств наших прабабушек и прадедушек пользуются нестареющей популярностью. Во многих странах мира кропотливо изучаются экзотические рецепты, о которых говорится в древних китайских, индийских, японских и тибетских трактатах. Действительно, какие подходы могут быть предложены для изучения молекулярного механизма действия лекарств, которыми лечили в древности!

Заведующий отделом физиологии и фармакологии Ин-

ститута биологии моря Дальневосточного научного центра Академии наук СССР И. Брехман рассказывал: «Несколько лет назад в Мюнхене проходил международный конгресс по лекарственным растениям, и там среди документов, раздаваемых участникам, была картинка, которая мне очень понравилась. На ней была изображена старинная каравелла, снабженная реактивным двигателем и устремленная в космос, и стоял девиз, по-моему, очень глубокий и правильный: «Back to future» — «Назад, в будущее!»

Каким же путем нужно идти при изучении механизмов действия лекарств народной медицины?

«В последнее время у нас, в университете штата Иллинойс, с помощью ЭВМ сравнили народные средства, применявшиеся разными цивилизациями, и оказалось, что против одних и тех же болезней все они использовали примерно один и тот же набор растительных и животных продуктов!» — писал директор Международного института по исследованиям жизни (США) Б. Холстед.

И все-таки для чего нужно изучать молекулярные механизмы действия снадобий, которыми лечились наши предки?

Ответ на этот вопрос несложен. А для того в первую очередь, чтобы на основе этих знаний создавать новые, еще более эффективные лекарства. И не менее важно знание механизмов действия. Это один из важнейших путей к познанию самого заболевания.

Вот как, например, работали над этими проблемами в отделе физиологии и фармакологии Института биологии моря, о котором уже упоминалось раньше. Сначала исследователи проанализировали, какие лекарственные растения наиболее часто используются в народной восточной медицине. Через некоторое время в распоряжении ученых оказалось более 500 рецептов — китайских, японских, корейских, — предназначенных для лечения разных болезней. Их состав и происхождение были различными. Рецептуры включали десятки разнообразных компонентов. Но некоторые из них явно дублировались. Стало очевидным, что проанализировать, творчески осмыслить полученную информацию можно только с привлечением ЭВМ.

Но для ЭВМ надо было составить задачу, которую она должна решить. На каждое растение, упоминаемое в какой-либо рецептуре, составили специальную карточку. В нее вписывали все данные, известные о растении: бо-

лезни, которые им лечат, его химический состав, целебные свойства... И вообще все, что о нем известно. Потом наступил трудный этап работы — надо было сформулировать вопросы, на которые ЭВМ должна была дать ответ.

Были заданы два вопроса. Какие растения в изученных рецептурах народной медицины были наиболее часто употребляемыми? Какие комбинации растений наиболее часто используются для лечения конкретного заболевания?

ЭВМ выполнила задание и выдала ответ. Из многих сотен растений, входивших в состав китайских, японских, корейских старинных рецептур, наиболее часто используются всего 25. К удивлению исследователей, на первом месте оказалась солодка. В народной медицине его называют по-разному: солодковый корень, сладкий корень, лакричный корень... Это многолетнее растение с мощной корневой системой. Оно используется при лечении разных заболеваний и обладает противовоспалительным, антиаллергическим, мочегонным и другими действиями. В китайской народной медицине солодку, например, применяют при коклюше, туберкулезе легких, язве желудка... Сегодня в аптеках продается полученный из корней солодки препарат глицерам, с успехом применяющийся при лечении бронхиальной астмы.

А знаменитый «корень жизни» — женьшень? На какое место его поставила беспристрастная ЭВМ? Увы, только на четвертое. А китайский лимонник? Только на шестнадцатое.

Как ответила машина на второй вопрос?

Ведь, по данным исследователей, из используемых рецептур народной медицины только для лечения гипертонической болезни применяется одиннадцать. И в эти одиннадцать рецептур входили в разных сочетаниях двадцать шесть растений. Если бы начали изучать фармакологические особенности и механизмы действия каждой комбинации, то на это занятие была бы затрачена уйма времени. Тогда попросили ответить на этот вопрос ЭВМ. Машина вычленила только семнадцать комбинаций, в которые входило всего шесть растений.

Теперь наметился традиционный путь современного фармакологического исследования. Нужно было выделить действующее начало конкретного лекарственного растения. Затем определить его химический состав. И, наконец, синтезировать лекарство в химической лаборатории.

Над решением этих вопросов и работают сейчас ученые разных институтов и лабораторий.

Но вот что показательно. Исследователи считают, что среди лекарственных растений из старинных восточных рецептур преобладают растения в эволюционном смысле более древние. Они содержат такие химические соединения, как флавоноиды, кумарины, гликозиды... Это интересная информация, для размышлений. Может быть, поиск новых лекарств среди этих классов химических веществ будет весьма эффективным?

Или вот тема еще для одного научного размышления. В рецептурах древних медиков лекарственные растения, сходные по своему действию, часто дублируются. Например, тонизирующих растений в одной рецептуре может быть несколько, скажем, семь. Для чего бы это? Может быть, для того, чтобы нивелировать индивидуальные особенности каждого пациента? Подумать над этим полезно.

Смелый поиск

Смелость города берет, гласит старая русская пословица. Смелый поиск давал положительные результаты и при создании новых лекарств.

Но сначала надо коснуться, так сказать, прозы жизни и напомнить кое-что из учебника по химии для средней школы. Речь пойдет о полимерах, которые сегодня окружают нас со всех сторон.

Полимеры — высокомолекулярные органические соединения, молекулы которых состоят из многочисленных повторяющихся элементарных звеньев. Примером природных полимеров могут служить белки, каучук, целлюлоза...

Наш короткий рассказ будет о лекарственных полимерах — синтетических высокомолекулярных соединениях, используемых в медицинских целях. Интерес к ним во всем мире особенно возрос в семидесятые годы нашего столетия. В Советском Союзе создан и работает Научный совет «Синтетические полимеры медицинского назначения».

Сразу следует прояснить ситуацию. Синтетические полимеры для медицинских целей могут выступать в двух ролях. Во-первых, быть лекарствами. Во-вторых, выполнять функцию «носителя» других лекарств. Итак, полимеры-лекарства, полимеры-препараты для медицинских целей. Одним из первых был синтезирован полимер-плазмозаменитель полиглюкин. Это был полимер на основе

декстрана. Потом появились водорастворимые синтетические полимеры-плазмозаменители. Характерной их особенностью была способность к протяженному по времени биологическому действию, высокая биологическая активность. Механизм их действия во многом связан со способностью успешно конкурировать с биологическими молекулами за место на мембране клетки.

Успешно развивались исследования и по использованию полимеров в качестве носителя других лекарств. Примером такого полимера-носителя является целлновокаин. Обезболивающее действие новокаина широко известно миллионам людей. Связав новокаин с полимером целлюлозой, получили новый препарат, у которого время обезболивания значительно увеличено. Или другой наглядный пример — глазные полимерные лекарственные пленки. Эти пленки способны в течение многих часов поставлять в глазные мешки какое-либо лекарство, например, снижающее внутриглазное давление при глаукоме.

Советский препарат тринитролонг содержит известный всем нитроглицерин — популярное лекарство от стенокардии. Но лекарство заключено в гидрофильную полимерную матрицу. Такой полимер-носитель прикрепляют к десне, и из него начинает с постоянной скоростью выделяться действующее начало — нитроглицерин. Причем действие лекарства теперь длится уже не минуты, а часы. Новый препарат длительного (пролонгированного) действия был создан.

Полимеры-носители должны обладать рядом общих особенностей. Вместе с лекарством они обязаны растворяться в воде или в жирах. Комплекс должен иметь так называемую «вставку», с помощью которой полимер соединяется с лекарством. Наконец, в системе необходим некий «блок», с помощью которого комплекс направляется к биологической мишени.

Полимер, выступающий в роли носителя, должен быть не токсичен, не вызывать существенного иммунного ответа, способным выводиться из организма через почки в сравнительно короткие промежутки времени... Специалисты говорят так: речь идет о «макромолекулярной терапевтической системе». А она должна отвечать всем требованиям современной фармакологии. Что и говорить, требования высокие. Но ведь и конечная цель — создание новых эффективных лекарств — в высшей степени благородная.

Сколько стоит лекарство?

Что за вопрос? Подавляющее число лекарств в наших аптеках стоит дешево, десятки копеек... Но нет, речь не о том. Во сколько обходится создание лекарства, которого не было и в помине и которое только что родилось? Высокоэффективное, нетоксичное, в красивой упаковке, если хотите, даже радующее глаз?

Несколько лет назад в Венгрии проходил ежегодный европейский биохимический конгресс. После окончания заседаний желающие могли познакомиться с работой одной из лучших в мире фармакологических фирм. Именно здесь были созданы многие лекарства, получившие всеобщее признание.



Мы беседовали с учеными, синтезирующими сотни и тысячи кандидатов в лекарства. Общее мнение было единым. Увы, из многих тысяч вновь синтезируемых химических соединений в кандидаты на лекарства пробиваются десятки, не больше. А на прилавки аптек попадают только единицы. Вот уж воистину «пробиться в люди» современным кандидатам в лекарства становится все труднее и труднее. Ничего не поделаешь, требования к медикаментам все выше и выше.

Пройдя тщательнейшее исследование в лаборатории, лекарства решением специальной комиссии допускаются к испытанию в клинике. Там под наблюдением врачей, с соблюдением всех мер предосторожности лечебные средства проверяют на ограниченном числе пациентов. Этот

этап исследований, пожалуй, наиболее ответственный. Только после этого решается вопрос, пускать новый медикамент в производство или нет.

Одновременно приходится решать и другие не менее сложные вопросы. Как наладить выпуск лекарств в заводских условиях, как, наконец, сделать выпускаемые препараты дешевыми?

Делегаты конгресса как завороженные стояли за стеклянной стеной большой комнаты, скорее даже зала, отгораживающей посетителей от заводского цеха, где изготавливались ампулы стерильных препаратов для внутривенных введений. Автомат разливал стерильный раствор в стерильные ампулы. Рука автомата подносила миниатюрную горелку и мгновенно запаивала тонкое горлышко ампулы. На игрушечном конвейере ампулы шевелились как живые, заворачивали за угол и рядами укладывались в коробки. Кондиционеры подавали очищенный воздух. У пульта управления в стерильном костюме и маске, как хирург за операционным столом, дежурил инженер.

Возвратившись с конгресса в Москву, в одном из журналов я прочитал интервью, которое дал московскому корреспонденту директор этого широко известного венгерского предприятия. Этот фармацевтический завод носит имя «Хиноин». Предприятие старое, заслуженное. Именно здесь работал всемирно известный ученый-биохимик А. Сент-Дьердьи, который впервые в мире еще в двадцатых годах нашего века начинал здесь синтез витамина С.

Директор предприятия сказал: «То, что мы делаем, начинается за письменным столом или у реторты, но заканчивается только у постели больного».

На новое лекарство от первого синтеза до постели больного, считают венгерские специалисты, необходимо затратить около 10 миллионов долларов. К такому же мнению склоняются многие зарубежные фармацевтические фирмы. Вот как необычно для неспециалиста распределяются эти расходы. На чистую химию — на сам синтез — около 800 тысяч долларов. А вот затраты на биологические испытания, на изучение фармакологических свойств, механизма действия, клинические испытания составляют кругленькую сумму в 7,2 миллиона. Оставшиеся два миллиона тратят на широкую рекламу нового лекарства.

Глава VI

Мастера на все руки

Человек издавна мечтал получить лекарство от всех болезней. Эта мечта воплотилась в живую воду из сказок. Живая вода залечивала раны, врачевала болезни, возвращала утраченную молодость и делала сказочного героя бессмертным.

Во II веке нашей эры в Китае, например, была написана книга под названием «Книга перемен». Автор этого объемистого труда вполне добросовестно рассказал об изготовлении пилюль, которые, по его убеждению, делали человека бессмертным.

В начале семидесятых годов XX века на страницах некоторых зарубежных журналов вновь заговорили об «универсальном лекарстве». Оно обладало удивительными качествами. Таинственное вещество усиливало сократительную деятельность матки. Этой своей особенностью «лекарство века» сразу же привлекло внимание акушеров и гинекологов всего мира. Еще бы! Порой роженице требуется срочная помощь. Ребенку угрожает серьезная опасность. И вот тут на помощь приходит новое лекарство.

Появились сообщения, что таинственный препарат способен снижать артериальное давление, и, следовательно, его можно использовать при гипертонии, одной из самых распространенных болезней нашего времени.

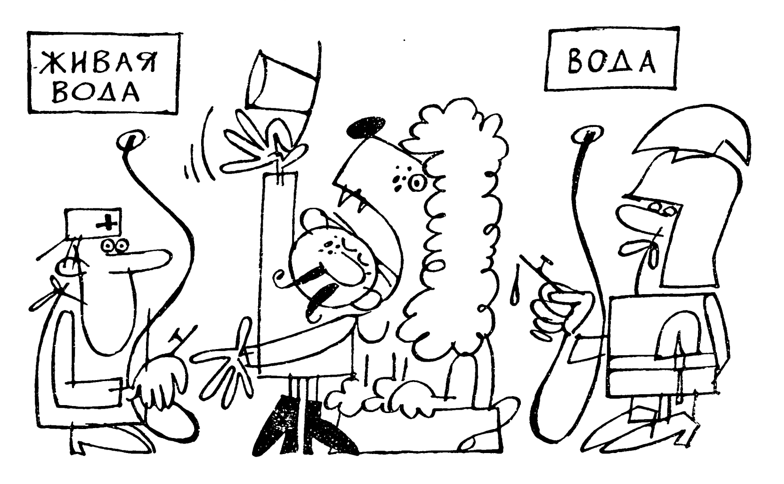
Заговорили о возможности лечения другого тяжелого недуга — астмы.

Поток сообщений об удивительных «способностях» этих биологически очень активных соединений стремительно нарастал. Выяснили, что эти вещества играют важную роль в процессах воспаления, наработки гормонов,

деятельности центральной нервной системы, тонусе кровеносных сосудов...

В последнее время обнаружили, что некоторые производные этих биологически активных соединений «несут ответственность» за возникновение таких грозных «болезней века», как инфаркт миокарда, атеросклероз...

В 1960 году, например, было опубликовано всего пять научных статей, через пять лет — 58. В 1970 году произошел настоящий информационный взрыв — новому классу химических соединений было посвящено 1200 публикаций! Наконец количество работ стало настолько значительным, что решили создать специальный научный журнал, в котором публиковались бы исследования, связанные с изучением различных сторон нового класса био-



логически активных веществ. Их называли простагландинами.

Наука движется вперед семимильными шагами. Прошло еще десять лет... Сегодня исчерпывающую, краткую сводку сведений о простагландинах уже можно найти в учебнике по биологической химии для студентов медицинских вузов, написанном двумя видными советскими биохимиками Т. Т. Березовым и Б. Ф. Коровкиным и опубликованном в 1982 году.

Название химических соединений, обладающих такими удивительными особенностями действия на человеческий организм, сначала было непривычным даже для специалистов биохимиков — простагландины.

Простагландины — что это такое?

У каждого открытия своя история. Новое лекарство тоже имело свою историю, правда, не очень длинную, но все же...

Прежде чем познакомиться с ней, уточним терминологию.

У человека есть небольшая железа, вес которой составляет обычно 17—28 граммов. Она носит название предстательной. Нередко ее называют простатой. Предстательная железа вместе с семенными пузырьками входит в состав добавочных желез мужского полового тракта. Железа состоит из многочисленных долек и вырабатывает вязкую мутноватую жидкость белого цвета. Таким образом, термин «простагландины» связан с названием предстательной железы, с простатой.



А теперь о самой истории открытия «универсального лекарства». В 1913 году биологи заметили одну особенность действия веществ, получаемых из предстательной железы. Если взять такую железу у погибшего в результате несчастного случая мужчины, превратить ее в кашицу, а кашицу залить органическим растворителем, то в него перейдут вещества, обладающие свойствами жиров, — липиды. Биохимик в таком случае сказал бы: «Мы произвели экстракцию веществ и выделили липидную фракцию». Так вот, вытяжка из предстательной железы человека снижала у собак артериальное давление. В растворе содержалось какое-то химическое вещество неизвестной природы, которое обладало столь необычными свойствами.

Но все, как говорится, в свое время. Уровень развития биологии 70 лет назад не позволял выделить из вытяжки железы химическое соединение, обладающее необычными свойствами. Откровенно говоря, даже специалисты об этом открытии вскоре забыли.

В 1930 году было сделано еще одно важное наблюдение. Экспериментаторы заметили, что мужская семенная жидкость способна вызывать сокращение женской матки. Пытаясь разгадать механизм непонятного явления, исследователи, увы, сделали неправильные выводы. Они ошибочно приписали его действию совершенно других веществ, не имеющих к простагландинам прямого отношения.

В тридцатые годы нашего столетия было опубликовано несколько работ, выполненных в Англии и Швеции. Эти исследования велись целенаправленно, ученые активно искали неизвестное вещество, содержащееся в мужской семенной жидкости и обладающее необычными свойствами. Швед У. фон Эйлер сумел выделить химическое вещество, непохожее на все описанные ранее, которое возбуждало гладкую мускулатуру матки и заметно снижало артериальное давление. Не установив химического строения, исследователь все же решился дать ему имя — простагландин. У. фон Эйлер говорил о лекарстве в единственном числе, искренне веря, что простагландин — это одно-единственное вещество.

Если к органическому растворителю добавляют немножко кислоты, то выделяют так называемые «кислые липиды». В их состав и входило загадочное лекарство.

Когда ученые ищут новое лекарство, они часто поступают следующим образом. Хотят, например, найти неизвестное вещество, которое вызывает сокращение матки. Полоску мышц, вырезанную из матки экспериментальных животных, помещают в стаканчик с физиологическим раствором. Потом к раствору добавляют капельку изучаемого вещества, например, спиртовую вытяжку из какого-то органа. Предположим, при этом наблюдают сокращение. Значит, вещество, которое разыскивают, здесь, в этой капельке, вместе с десятками, а может быть, и сотнями других соединений, не обладающих биологической активностью.

Как же среди десятков ненужных исследователю соединений найти искомое? Конечно, необходимо исходную смесь разделить на составные части, а потом проверить биологическую активность каждой все на той же полос-

ке мышечных волоконцев. Таким путем можно отбросить все неактивные соединения и найти желаемое вещество «икс».

В принципе У. фон Эйлер так и поступал. Но простагландин, крестным отцом которого стал шведский исследователь, оказался «трудным» соединением. Во всяком случае, У. фон Эйлеру так и не удалось выделить это вещество в чистом виде из предстательных желез баранов. «Химический орешек» был слишком крепким.

То, чего не смог добиться учитель, попытался сделать его способный ученик. С. Бергстрем оказался более удачливым и более настойчивым. Переработав несколько тонн предстательных желез баранов, полученных на бойне, в 1949 году он выделил несколько миллиграммов загадочного соединения. Но только через 13 лет упорнейших научных поисков, в 1962 году, талантливый исследователь, использовав новейшую аналитическую технику и накопленный опыт, смог установить формулу простагландина. И тут ученого ожидала очередная неожиданность: простагландинов было несколько.

«Сезам, отворись!»

Как все просто у героя арабских сказок Али-Бабы! Таинственное заклинание «Сезам, отворись!» он услышал случайно. Стоило его произнести, и перед ним открылись двери пещеры, полной несметных сокровищ. Увы, современному исследователю приходится проделать многолетнюю, трудоемкую, часто утомительную работу, чтобы докопаться до зерна истины. Путь к сокровищницам знаний затягивается на десятилетия... Исследование химической природы простагландинов, к сожалению, не является исключением из общего правила.

Существует парадокс. Если исследователь знает о каком-то явлении природы очень мало, оно нередко кажется ему бесперспективным для изучения. Накопился ряд интересных наблюдений, требующих объяснения. Прежние позиции пересматриваются, наступает период бурного изучения фактов. В это время значимость наблюдаемых явлений нередко переоценивают. Наконец биохимическая жизнь входит в берега, и все становится на свои места.

Такую эволюцию претерпели и наши представления о липидах.

В повседневной жизни мы имеем с ними дело постоянно: ведь липиды непременная составная часть нашей

пищи. Но в быту их называют не липиды, а жиры, или масла.

Химики дают липидам довольно-таки точное определение. Липиды, говорят они, — это нерастворимые в воде составные части живой клетки, которые могут быть удалены из нее такими растворителями, как хлороформ, эфир, бензол...

Так вот, сравнительно недавно биохимия липидов считалась скучноватой и запутанной областью. Но за последние десятилетия отношение к ним резко изменилось. Липидная проблема стала одной из центральных в современной биохимии. И вот почему.

Липиды входят в состав многочисленных полупроницаемых оболочек всех клеток организма, или, как говорят биологи, мембран. Об их строении мы уже говорили, когда рассказывали о сложном процессе образования энергии в живом организме. Без мембран существование жизни невозможно.

Липиды — резервы потенциального горючего. Достаточно вспомнить, что у всех животных перед зимней спячкой откладываются солидные запасы жира. Наконец, многие органические вещества, обладающие свойствами липидов, являются биологически очень активными соединениями. Например, некоторые витамины или гормоны.

К липидам относятся также химические соединения, название которых для неспециалистов кажется необычным, — жирные кислоты. Кислотами их называют потому, что они обладают кислотными свойствами, а жирными — потому что входят в состав ряда жиров.

Если бы химическую терминологию пришлось создавать заново, то, конечно, можно было бы придумать для них более точное название. Но ведь рождение слов — процесс исторический, а химическая терминология всегда связана с развитием самой химии. Ничего не поделаешь, приходится мириться с терминологией, которая складывалась веками...

Для жирных кислот существует точное химическое определение. Их молекула представляет собой длинную углеродную цепь, на конце которой всегда находится кислотная, или, как говорят химики, карбоксильная группировка. Жирные кислоты — это строительные блоки, которые постоянно входят в состав различных липидов. В клетках их обычно мало. Но в биохимии эта особенность ровным счетом ни о чем не говорит. Значительно чаще специалисты встречаются с противоположным явле-

нием: присутствующее в клетке в ничтожных количествах химическое соединение играет огромную биохимическую роль. Одним словом, как в старой пословице: мал золотник, да дорог!

Жирных кислот великое множество. Из клеток и тканей животных, растений и бактерий было выделено свыше 70 различных жирных кислот! Жирные кислоты, которые находят в клетках млекопитающих и высших растений, почти всегда содержат четное число атомов углерода. В свою очередь, в этой компании наиболее часто встречаются жирные кислоты, у которых 16 или 18 атомов углерода. В чем тут дело, до настоящего времени ничего толком не известно. Но, во всяком случае, это явление неслучайное. Вероятнее всего, химические соединения с таким числом углеродных атомов являются наиболее «удобными» для клеток.

Если в длинной углеродной цепи есть двойная или тройная химическая связь между соседними углеродными атомами, то про такую жирную кислоту говорят, что она ненасыщенная. Если же все связи между атомами углерода одинарные, то имеют дело с насыщенными жирными кислотами. Двойная или тройная связь между атомами углерода — связь с высокой способностью к реакции. Поэтому ненасыщенные жирные кислоты легко участвуют в реакциях присоединения по месту этой двойной или тройной связи.

Разговор о липидах и жирных кислотах ведется вот почему. Простагландины обладают рядом свойств липидов, а жирные кислоты имеют прямое отношение к их происхождению.

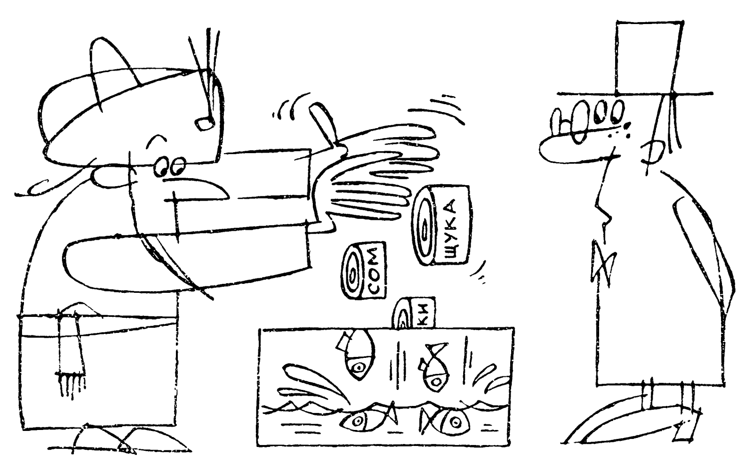
Когда-то в незапамятные времена в процессе эволюции ненасыщенные жирные кислоты претерпели очень своеобразное превращение: длинную, вытянутую, как палка, молекулу жирной кислоты словно согнули пополам. И не только согнули, но даже завязали узелком на память. В месте перегиба прямолинейная углеродная цепочка замкнулась и образовала кольцо, а точнее, пятичленный цикл. Получилась молекула, обладающая принципиально новыми качествами. Молекула чем-то напоминает первый искусственный спутник Земли: пятичленный цикл похож на сам спутник, а два конца углеродной цепочки — на длинные «усы» этого спутника.

Сегодня ученым известно несколько десятков простагландинов и их производных. На первый взгляд все они похожи один на другой. Однако, казалось бы, незначи-

тельная разница в строении придает каждому из них характерные индивидуальные свойства.

Чтобы облегчить общение с довольно-таки большой компанией простагландинов, их разделили на группы и каждой присвоили свою букву латинского шрифта: A, B, E, F... Все они различаются друг от друга особенностями строения пятичленного цикла, положением двойной связи и наличием разных химических группировок.

Простагландинам, которые содержали в составе своей молекулы так называемые альфа-, бета-ненасыщенные кетоны, присвоили букву A и сокращенно стали называть ПГА. Простагландины, содержащие бета-оксикетоны, стали называться ПГЕ. И так далее. Но и этого оказалось мало. Тогда простагландины, образующиеся из арахидо-



новой кислоты — жирной кислоты с двумя двойными связями в молекуле, — пометили еще цифрой 2. Простагландинами с цифрой 1 стали называться те, у которых была всего одна двойная связь в углеродной цепи. Поэтому, когда биохимики пишут ПГЕ$_2$, это значит, что простагландин образован из арахидоновой кислоты и содержит в составе своей молекулы бета-оксикетон.

Молекула простагландина не плоская, как лист писчей бумаги: она объемна, трехмерна.

Изучение строения простагландинов в известном смысле прошло классический путь развития: сначала заметили, что какие-то вещества необычного химического строения обладают способностью вызывать определенные ответные биологические реакции, и только потом определи-

ли, что это такое. Как и полагается для классического пути, завершал исследование искусственный синтез природного химического соединения. Очень хорошие работы по синтезу простагландинов могли быть выполнены только при условии эффективного контроля за пространственным расположением химических группировок во вновь синтезируемых соединениях. Именно этот контроль позволил талантливому американскому исследователю Э. Кори и его сотрудникам получить ряд природных простагландинов.

Наступил решающий этап в изучении тонкого строения этих веществ. Экспериментаторы работают над тем, чтобы «улучшить» молекулу этого биологически активного вещества и «дополнить» творчество матери-природы, найти еще более эффективные и удобные для использования простагландины.

В глубинах клетки

Каким путем ухитряется клетка из более простых соединений построить своеобразную молекулу простагландина, обладающего мощным биологическим действием, которое не свойственно исходным полупродуктам? Где это все происходит? Давно ли живые организмы «научились» это делать?

Если кормить молодых крысят пищей, в которой отсутствуют некоторые жирные кислоты, то вскоре рост животных замедляется, потом останавливается, у них начинается заболевание кожи. Ни к чему хорошему это не приводит. Биологи такие жирные кислоты называют незаменимыми для организма. Для синтеза простагландина Е как раз необходима незаменимая жирная кислота, арахидоновая. Она поступает с растительной пищей, поскольку растения способны синтезировать эти жирные кислоты.

Химические превращения арахидоновой кислоты происходят в полупроницаемых оболочках клетки, или, иными словами, в мембране. Она окружает клетку со всех сторон и отделяет ее от других клеток. Другие мембраны пронизывают клетку и все внутриклеточные образования. Наружные мембраны можно сравнить с наружными стенами современного жилого здания, а внутренние — с перегородками между этажами здания и стенами многочисленных квартир.

С точки зрения современного биохимика, клеточная

оболочка — настоящая биохимическая фабрика. В каждом цехе этой фабрики, в каждом определенном месте клеточной оболочки идет определенная химическая реакция.

Уже лет сорок назад исследователи умели приготовлять из печени обыкновенной лабораторной белой крысы тонко раздробленную кашицу и с помощью центрифугирования выделять из нее клеточные ядра, митохондрии и другие видимые в обычный световой микроскоп частицы. Все, что оставалось от клеток после центрифугирования, условно называли «мелкими частицами», а потом придумали для них специальное название «микросомы». Название это прижилось, хотя, как выяснилось в последние годы, в микросомы входит целый ряд разнородных компонентов. Одной из составных частей микросом являются, например, внутренние мембраны клетки. Другой — хорошо изученные в последние годы рибосомы. С ними мы познакомились раньше. Именно в них происходит синтез белка. Третья составная часть микросом — содержимое многочисленных пузырьков, которые постоянно видны внутри клетки.

Так вот, дальнейшие превращения уже известной нам арахидоновой кислоты происходят где-то в микросомах.

При синтезе простагландинов большую роль играет фермент циклооксигеназа. Он работает только в присутствии кислорода. В результате нескольких последующих реакций образуется так называемая эндоперекись простагландина. Образование простагландинов Е и F идет уже разными путями.

В некоторых тканях, например в легочной, простагландины могут превращаться в другие соединения, например тромбоксаны. Они тоже обладают высокой биологической активностью. Одним словом, «биохимическая кухня» образования простагландинов довольно сложная. Но это, как говорится, представляет интерес уже только для специалистов.

Но факт остается фактом, именно в микросомной фракции происходит таинство: молекула жирной кислоты, состоящая из двадцати углеродных атомов, сгибается пополам, химическая связь между восьмым и двенадцатым атомами углерода замыкается, и образуется пятичленный цикл, от которого, как два длинных хвостика, отходят оставшиеся части молекулы жирной кислоты. Рождается молекула простагландина Е.

Что же происходит с простагландинами внутри клет-

ки? По-видимому, сначала эти биологически очень активные вещества должны выполнить какую-то работу, проявить свое физиологическое действие. Ну а потом? Что произойдет с ними?

С ненужным для клетки простагландином происходят следующие превращения. В процессе окисления от простагландина «откалываются» кусочки, состоящие из двух или четырех углеродных атомов. Постепенно молекула становится короче и короче. Простагландин, когда-то образовавшийся из незаменимой жирной кислоты, снова превращается в кислоту, но уже обладающую иными химическими и биологическими свойствами. Наблюдаются изменения и в пятичленном цикле. Наконец образовавшаяся молекула выводится из организма через почки.

Описанный путь превращений — это, так сказать, «усредненный» путь разрушения молекулы. Исследователи обнаружили любопытную особенность: у различных животных существуют свои биохимические приемы, с помощью которых организм разделывается с ненужной ему молекулой. У лабораторной крысы — один путь превращений, у морской свинки — другой, у человека — третий... И так далее. Но в принципе они схожи.

А теперь настало время ответить на вопрос: давно ли научились млекопитающие делать простагландины?

Вопрос этот далеко не праздный. Он связан с нерешенной проблемой происхождения жизни на нашей планете. Ведь естественно предположение, что все органические соединения на Земле появились не сразу, а постепенно. Следовательно, некоторые из них возрастом постарше, другие помоложе.

Ученые считают, что простагландины — это древние химические вещества, древние в эволюционном смысле. Не исключено, что они встречались в «первичном бульоне» из органических веществ, который существовал в Мировом океане 3 миллиарда лет назад...

Поводом для таких рассуждений послужил установленный учеными факт. В океане живет примитивный коралл морской кнут. Это один из древнейших живых организмов на Земле. Исследователей поразило следующее обстоятельство: в теле морского кнута содержится чудовищное количество простагландина. Свыше полутора процентов от его собственного веса. В то же время в теле высокоорганизованных животных, например крысы, простагландинов ничтожно мало — порядка 0,001 миллиграмма на грамм сырой ткани. Таким образом, сообще-

ние о высоком содержании простагландинов в теле примитивного коралла — интересная информация для серьезных раздумий.

Внутриклеточные гормоны

История биологии и медицины знает немало открытий, совершивших за короткий промежуток времени триумфальное шествие по научно-исследовательским центрам во всем мире. Лет тридцать назад достигла своего апогея эпоха антибиотиков. За ней последовала эпоха гормональных препаратов. Не вступаем ли мы сейчас в эпоху простагландинов?

Как-то в одном из солидных академических научно-популярных журналов была напечатана статья с характерным названием «Простагландины — чудо-лекарство семидесятых годов?». Автор статьи как бы предлагал читателям самим ответить на вопрос: смогут ли простагландины стать универсальным лекарством?

Конечно, лекарства от всех болезней не было и быть не может. Однако существуют химические соединения, которые обладают на редкость разнообразными биологическими функциями. Они наделены удивительной способностью согласовывать между собой самые разнообразные процессы у животных, растений и насекомых. Такими универсальными координаторами служат, например, гормоны.

Их необыкновенные способности удобно продемонстрировать в опытах с крупной гусеницей шелкопряда-цекропии. Она, как и полагается, через определенное время превращается в куколку, а затем в бабочку. Если взрослую гусеницу разрезать пополам, то, хотя обе половинки способны жить, в куколку может превратиться только одна. Та, что имеет голову.

Если целую гусеницу перевязать ниткой, в результате такой операции разовьется странное существо. Передняя часть гусеницы превратится в бабочку, а задняя останется гусеницей. Наконец, если соединить между собой восемь половинок от восьми обезглавленных гусениц в одну цепочку, а к ней присоединить девятую половинку с головой, получится уродливое существо, способное к дальнейшим преобразованиям.

Значит, в головной части гусеницы вырабатывается какой-то гормон. Ведь гормоны — это регуляторы биологических процессов в масштабах всего организма, которые синтезируются в определенных частях тела и разно-

сятся с током крови или другой жидкости. Гормоны оказывают влияние на деятельность многих органов, удаленных от места их образования.

В последние годы некоторые исследователи стали называть простагландины внутриклеточными гормонами — регуляторами биологических процессов в масштабах не целого организма, а только одной клетки. Можно спорить с авторами о правомочности нового термина, но в одном они правы. Нововведение подчеркивает универсальность, многоплановость действия простагландинов.

Акушеры знают, что при родах в ряде случаев необходимы лекарства, вызывающие стимуляцию родовой деятельности матки. Процесс рождения ребенка — процесс сложный.

Ученые считают, что в сокращении матки большое значение имеют специальные воспринимающие участки на поверхности клеток, рецепторы. Лекарство или гормон сначала действует на этот воспринимающий участок клетки, на рецептор. Ответ на воздействие лекарства или гормона передается во внутренние отделы клетки. И уже в глубине ее включаются механизмы, приводящие в конечном итоге к сокращению матки.

Оказалось, что простагландин вызывает сокращение матки и в том случае, когда все известные рецепторы на поверхности клетки «закрыты» с помощью специальных химических веществ. Это позволяет предположить, что простагландины имеют на поверхности клетки свои «персональные» чувствительные участки, свои рецепторы.

Простагландин, который используется для стимулирования родовой деятельности у женщин, можно применять и когда нужно прервать беременность. В ряде случаев к нему прибегают и по медицинским соображениям, особенно когда беременность угрожает жизни матери.

Каждый год приносит новый урожай сведений о биологической активности простагландинов.

Так вот, оказалось, что простагландин Е тормозит, а в ряде случаев и полностью подавляет поступление жирных кислот из жировой ткани. Стоило его добавить к ткани животных совершенно в ничтожных количествах, как мобилизация жирных кислот резко снижалась. Подумайте сами, одна десятичная доля миллиграмма полностью затормаживала этот процесс.

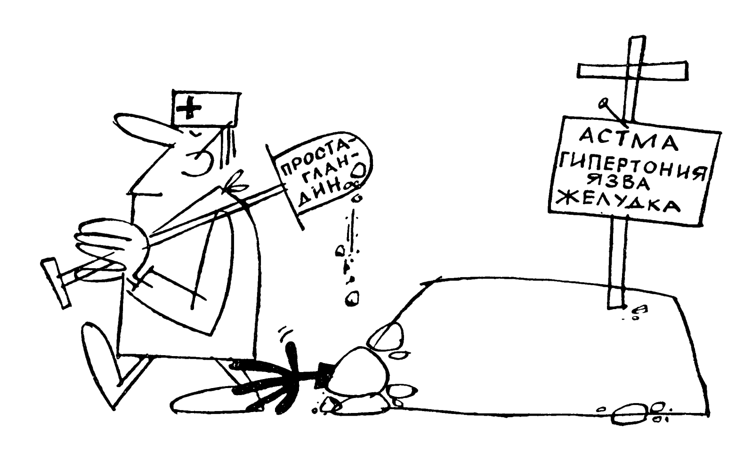
Конечно, простагландин Е только один из «выключателей биохимической машины», работающей на жирных кислотах. В сложном организме млекопитающих наработ-

ка энергии находится под контролем нервной и эндокринной систем, зависит от характера пищи и внешних условий окружающей среды.

Существуют болезни века.

В средние века в Европе такими болезнями были чума, холера, оспа... В XIX веке настоящим бичом городских трущоб стал туберкулез. Сейчас эти болезни практически полностью побеждены, во всяком случае, с ними умеют успешно бороться.

В наши дни болезнями века стали сердечно-сосудистые заболевания. К числу их можно отнести гипертоническую болезнь. Поэтому внимание ученых постоянно приковано к исследованиям, направленным на поиски средств от гипертонии.



Врачи и биологи долгое время безуспешно пытались понять, почему удаление почек у экспериментальных животных обязательно приводит к повышению артериального давления. Наконец американскому исследователю Д. Ли удалось выделить из почек вещество неизвестной химической природы, которое на короткий промежуток времени снижало артериальное давление. Прошло несколько лет упорных поисков, и тот же ученый выяснил, что это простагландин А — два альфа. Тогда Д. Ли высказал предположение: некоторые формы гипертонической болезни вызываются тем, что в почках вырабатывается недостаточно простагландина.

Сообщение, что простагландин снижает давление крови и увеличивает частоту сердечных сокращений, было

встречено с огромным интересом. Им заинтересовались и биологи и врачи. И вот было обнаружено: почки выделяют в кровь противогипертонические простагландины. Они обладают способностью расширять сосуды и увеличивать скорость тока крови в почках. Сегодня лекарства, полностью излечивающего от гипертонии, пока еще не создано. Поиск путей лечения «болезни века» продолжается.

Существует другое серьезное заболевание — астма. При ее тяжелых формах человек испытывает удушье. Долгие годы врачи бьются над решением нелегкой проблемы, как лечить эту болезнь. И вот в исследовательских лабораториях было обнаружено, что некоторые простагландины, а также их производные вызывают отчетливо видимое расслабление гладких мышц бронхов у млекопитающих и человека. Логично было предположить, что эти простагландины можно использовать при лечении бронхиальной астмы.

Уже показано, что вдыхание аэрозоля, содержащего простагландин Е, вызывает расширение бронхов. Его действие в 10—100 раз сильнее, чем у всех известных лекарств, применяемых для этих целей.

Кто не слышал о таком распространенном заболевании, как язва желудка? Причины его сложны и многообразны. Повышенная секреция желудочного сока ускоряет образование язвы на стенке желудка. И вот в экспериментах на лабораторных животных было обнаружено, что некоторые из простагландинов обладают разнообразным действием на желудочно-кишечный тракт. Простагландины Е и А тормозили секрецию желудочного сока, а простагландин Е угнетал деятельность поджелудочной железы и вызывал сокращение тонких кишок.

Механизм действия простагландинов, их побочное влияние изучены еще недостаточно. Одни простагландины, например, способны снижать артериальное давление, другие, наоборот, его повышают. Более того, даже один и тот же простагландин при введении разными методами и дозировками может вызвать противоположное действие. Не случайно на недавно состоявшейся очередной «простагландиновой» международной конференции ученые из разных стран призывали не торопиться с применением простагландинов в лечебной практике. Необходимо тщательно исследовать возможности побочного действия этой новой группы биологически очень активных веществ.

Любое крупное научное открытие в биологии и медицине вызывает своего рода «взрывную волну» — период повышенного интереса к новому завоеванию науки. Число исследователей, которые начинают заниматься новой проблемой, растет в геометрической прогрессии. В последние годы внимание биохимиков, врачей, фармакологов приковано к «простагландиновой проблеме».

«Простагландиновая лихорадка» продолжается и сегодня, потому что обнаруживаются все новые и новые свойства этих на редкость биологически активных веществ. Широта их действия, способность проявлять свою активность в «невесомых» количествах, участие в самых разнообразных биохимических процессах, способность быстро отвечать на меняющиеся условия внешней среды — все это позволило некоторым ученым говорить о простагландинах как о внутриклеточных гормонах.

Биохимический механизм их действия еще далеко не ясен. Есть несколько гипотез. Вот одна из них.

Гормоны (регуляторы жизненных функций в масштабах всего организма) дают «сигнал» в клетку о необходимости синтеза простагландинов (внутриклеточных гормонов). Этот процесс сопровождается превращением энергетического резерва клетки (аденозинтрифосфорной кислоты) в новое соединение — в так называемую циклическую аденозинмонофосфорную кислоту. И вот это соединение заставляет клетку отвечать на гормональный «сигнал».

Простагландины никогда не запасаются клеткой впрок, в клетках млекопитающих их всегда ничтожно мало. Это подкрепляет предположение, что «внутриклеточные» гормоны производятся клеткой по мере надобности.

Сегодня простагландинами занимаются ученые разных специальностей: биологи и медики, химики и физикохимики. И конечно, большой отряд среди этой армии ученых составляют биохимики.

Химики-синтетики в СССР и за рубежом уже готовы к синтезу этих в высшей степени биологически активных соединений. И вот что любопытно. Накопленный опыт показывает, что некоторые производные природных простагландинов биологически даже более активны, чем их родительские формы. Отдельные из вновь синтезированных производных и устойчивее химически и обладают более «нацеленным» на ту или иную физиологическую систему действием.

Глава VII

На пороге будущих открытий

2300 лет отделяют нас от того времени, когда Аристотель утверждал, что головной мозг человека — это род железы, выделяющей слизь для охлаждения избыточной теплоты сердца. Точка зрения великого философа, по-видимому, наиболее точно отразила уровень развития медицины той эпохи. Человечеству понадобилось примерно еще 500 лет, чтобы другой его талантливый представитель, выдающийся врач Гален, сделал существенный шаг вперед. Мозг человека, утверждал Гален, есть источник чувствительности, источник движения, центр нашей душевной деятельности.

Сегодня ведущая роль нервной системы в жизнедеятельности высокоорганизованных существ бесспорна. Но увы, биохимия нервной системы, биохимия коры головного мозга, биохимия памяти недостаточно изучены. Ряд разделов биохимии нервной системы, понимание молекулярных механизмов психической деятельности человека, по существу, остаются областями «белого безмолвия», куда не ступала нога исследователя.

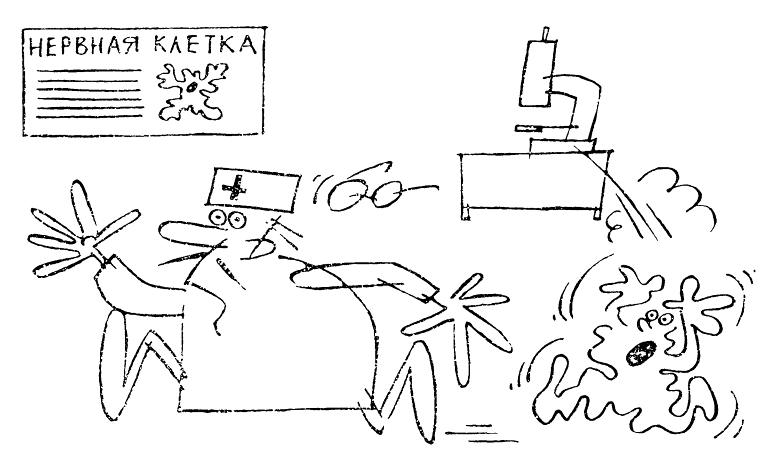
Сила любого выдающегося ученого в предвидении, в умении прогнозировать. Научное предвидение знаменитого русского исследователя И. Павлова и сегодня поражает своей прозорливостью. «Едва ли можно оспаривать, — говорил он, — что настоящую теорию всех нервных явлений даст нам только изучение физико-химического процесса, происходящего в нервной ткани, фазы которого дадут нам полное объяснение всех внешних проявлений нервной деятельности, их последовательности и связи».

Человек родился. Число нервных клеток у него не

сразу становится таким, как у взрослого. Но примерно через год после рождения нервных клеток столько же, сколько у взрослых особей. И содержание ДНК в клетках достигает максимума. Больше оно увеличиваться не будет. То же самое относится и к РНК.

Пожалуй, не меньше поражает и другое — нервные клетки образуются в период созревания зародыша в теле матери с огромной скоростью. Каждую секунду появляется в среднем 400 новых нейронов. Или 24 000 клеток в каждую минуту. И так на протяжении девяти месяцев беременности.

Головной мозг человека — высшая форма развития нервной системы. В нем количество нервных клеток-нейронов составляет что-то около 10^{11}. Говоря житейским



языком, около 100 миллиардов. Каждый нейрон соединяется посредством отростков-синапсов с сотнями и даже тысячами других нейронов. Помимо синапсов, в мозге человека содержатся клетки так называемой глии. У человека нейроглия составляет около 40 процентов объема головного и спинного мозга.

Серое вещество мозга состоит в основном из нейронов, а белое вещество представлено главным образом аксонами — длинными отростками нервных клеток, достигающими иногда нескольких десятков сантиметров в длину.

Серое вещество головного мозга человека содержит 84 процента воды и 16 процентов сухого остатка, причем на белок приходится только 8, на липиды — 5 и на минеральные вещества 1 процент.

Каждый белок в клетках мозга выполняет или только одному ему присущую функцию, или разнообразные обязанности. Это общая закономерность. Достаточно сказать, что в клетках и тканях всех без исключения живых организмов все ферменты — белки, а без этих ускорителей химических процессов жизнь невозможна.

Белки мозга человека — трудный объект для исследования. Это происходит, в частности, потому, что в нервных клетках содержится много жироподобных соединений — липидов, а сами белки образуют разнообразные белково-липидные комплексы.

Большой вклад в развитие представлений о белках мозга внесли русские ученые А. Данилевский и А. Палладин. Они одними из первых начали делить белки головного мозга на белковые фракции.

В настоящее время из тканей головного мозга выделяют около 100 различных растворимых белковых фракций. Заметим попутно, что в плазме крови человека обнаружено и хорошо охарактеризовано свыше 50 белков и около 60 белков-ферментов.

В нервной ткани содержатся простые и сложные белки. Простые белки — это альбумины, глобулины, гистоны и опорные белки. Альбумины и глобулины головного мозга имеют свои особенности. Поэтому их называют, как правило, нейроальбуминами, нейроглобулинами и т. д.

Нейроальбумины — основная масса растворимых белков головного мозга (около 90 процентов). Количество нейроглобулинов относительно невелико, всего 5 процентов всех растворимых белков. Большая часть их входит в состав сложных белков, вступая в соединение с нуклеиновыми кислотами, углеводами, липидами и другими соединениями. Сложные белки, конечно, имеют собственные имена. В зависимости от состава их называют нуклеопротеидами, липопротеидами, гликопротеидами и т. д.

Конечно, надо помнить, что и все ферменты головного мозга — это белки. Они отвечают за обмен белков, липидов и углеводов. Ферменты головного мозга, так сказать, «крепкий орешек». До настоящего времени в кристаллическом виде из центральной нервной системы выделено лишь два фермента — ацетилхолинэстераза и креатинкиназа.

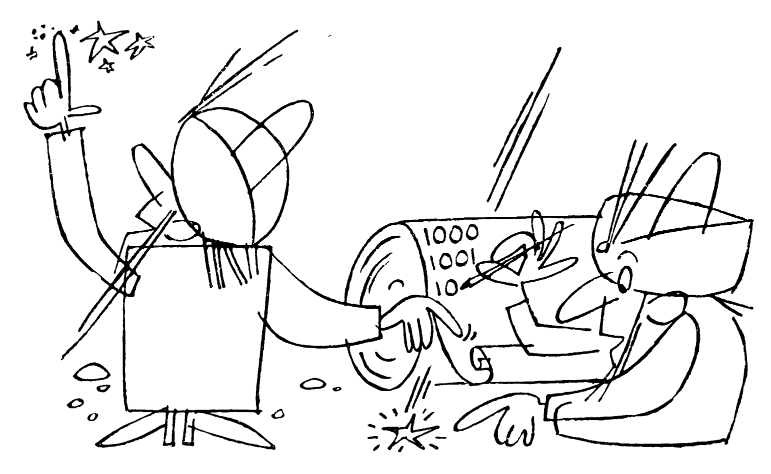
Важно упомянуть, что большое количество ферментов головного мозга существует в нескольких молекулярных формах. Их называют изоферментами. Наконец, в последние годы в головном мозге было обнаружено несколько

специфических белков, например, белок S-100. Вызвало сенсацию сообщение о том, что концентрация белка S-100 возрастает при обучении животных. Конечно, это еще не означает, что белок непосредственно ответствен за формирование и хранение памяти.

Был найден и другой специфический белок 14-3-2. Какова его роль в выполнении специфических функций головного мозга, остается пока не ясным.

Содержание аминокислот в головном мозге человека в 8 раз выше, чем в крови. Особенно высока концентрация свободной глутаминовой кислоты. Для него характерно и содержание в большом количестве гамма-аминомасляной, ацетиласпарагиновой кислот и некоторых других.

Белки головного мозга постоянно находятся в состоя-



нии быстрого обновления аминокислот. Однако скорость распада и синтеза отдельных белков в разных отделах мозга существенно отличается. Особенно быстро обновляются белки коры головного мозга и мозжечка.

Возбуждение нервной системы сопровождается образованием аммиака. Аммиак — вещество весьма ядовитое. Чтобы мозг им не отравился, аммиак нейтрализуется глутаминовой кислотой. При этом образуется глутамин — вещество для нервной ткани уже безвредное.

В мозге много различных свободных нуклеотидов, главным образом адениновых. На их долю приходится 84 процента. Количество соединений, содержащих запасы энергии (макроэргов), в мозге невелико.

Но вот что интересно: так называемых циклических

нуклеотидов — аденозинмонофосфата и гуанозинмонофосфата в мозге значительно больше, чем в других тканях. Характерна и высокая скорость обмена этих соединений. Считают, что они участвуют в передаче нервного импульса.

В головном мозге найдены многие химические элементы: натрий, калий, медь, железо, кальций, магний, марганец. Эти элементы распределены между серым и белым веществом головного мозга примерно одинаково. Однако калия в мозге почти в 20 раз больше, чем в плазме крови.

Нейроглия — это множество клеток, окружающих нервные клетки в головном и спинном мозге. В свою очередь, миелин — система многократно наслаивающихся мембран клеток нейроглии. По своему химическому составу миелин — сложный белково-липидный комплекс.

Из плотного остатка миелина на долю липидов приходится до 80 процентов. Если все липиды миелина принять за 100, то на долю известного многим холестерина, а также фосфолипидов и так называемых цереброзидов приходится 90 процентов.

Липидов в головном мозге много. Они придают мозговой ткани ряд характерных особенностей. Достаточно сказать, что общее содержание липидов в процентах от сухой массы в сером веществе мозга достигает 32, а в белом — даже 54 процентов.

В сером веществе головного мозга особенно много фосфолипидов — до 60 процентов от всего количества липидов, а в белом веществе поменьше — всего 40.

Почему это так, остается пока не ясным.

Многие липиды мозга образуют очень сложные комплексы с белками. Их биологическая роль пока тоже во многом остается не изученной. Далеко не ясна и роль холестерина. У новорожденных детей в головном мозге содержится около 2 граммов холестерина, но уже в конце первого года жизни его в три раза больше. При этом синтез холестерина происходит непосредственно в тканях мозга. Любопытно, что у взрослых людей синтез холестерина в головном мозге резко снижается, иногда даже полностью прекращается, хотя его содержание достигает 25 граммов.

Углеводы (глюкоза и гликоген) выполняют исключительно важную функцию в обеспечении жизнедеятельности головного мозга. Глюкоза играет решающую роль в дыхании мозга и его энергообеспечении. Содержание гликогена у эмбрионов и новорожденных значительно

выше, чем у взрослых. Конечно, в мозговой ткани встречаются и все промежуточные продукты обмена углеводов.

Основной субстрат дыхания головного мозга — глюкоза. Расходы ее в покое и при работе весьма значительны. В 1 минуту 100 граммов ткани мозга потребляют около 5 миллиграммов глюкозы. 90 процентов глюкозы окисляется до углекислоты и воды с помощью так называемого цикла трикарбоновых кислот.

Собственных запасов глюкозы у мозга маловато. Их хватило бы всего на 10 минут жизни человека. Поэтому основным субстратом дыхания является глюкоза крови. Когда глюкозы не хватает, в дело идет и гликоген. И наоборот, когда глюкозы много, идет синтез гликогена, так сказать, про запас.

Содержание йода в разных участках мозга может отличаться в десять раз и более. Так, например, в среднем мозге в пятнадцать раз больше йода, чем в больших полушариях.

Конечно, в тканях мозга встречается значительное число и других соединений, роль которых в биохимических процессах мозга пока не изучена.

Мозг дышит

Мозг жадно поглощает кислород. В этом легко убедиться, определив концентрацию кислорода в артериальной и венозной крови. Во время отдыха мозг потребляет кислорода почти в 20 раз больше, чем мышечная ткань. При напряженной умственной работе потребление кислорода отчетливо возрастает.

О ненасытной потребности мозга в кислороде свидетельствуют и такие цифры. Вес головного мозга взрослого человека, как правило, составляет 2—2,5 процента веса тела. В то же время мозг потребляет 1/5 или даже 1/4 часть от всего кислорода, который расходует человеческий организм.

В душной комнате нам плохо думается. Это испытывал, по-видимому, каждый. Некоторые люди особенно тяжело переносят нехватку кислорода. А наши дети? Они еще хуже переносят кислородную недостаточность. И это не случайно. У ребенка до четырехлетнего возраста около половины потребляемого организмом кислорода расходует мозг.

Мозговая ткань — самая чувствительная к наркоти-

кам и этиловому спирту. Даже небольшие концентрации алкоголя угнетают ее дыхание...

Исследователи рассчитали, что запасы кислорода, растворенного в крови, в кровеносных сосудах головного мозга и в самой ткани, весьма ограниченны. Всего на 10 секунд хватает ему собственных ресурсов. Если кислород не поступает с током крови, то очень скоро может наступить биохимическая катастрофа.

А собственно говоря, для чего мозговой ткани нужно много кислорода?

Вероятно, для того, чтобы при этом совершалась работа, мозг мог жить. И вот тут мы встречаемся с явлением, которое характерно только для мозга.

Чтобы совершать работу, нужно сжигать какое-то топ-



ливо. Вот таким топливом, почти единственным, для мозга служит глюкоза. Кислород, главным образом, и расходуется на окисление этого вещества. Конечные продукты превращения глюкозы — углекислота и вода. Однако при этом образуется другой универсальный источник энергии — молекула АТФ. Она и обеспечивает практически все энергетические затраты мозга.

Интенсивность обмена макроэргов в головном мозге очень высокая.

Мозг в определенном смысле бессребреник. Он не имеет никаких сколько-нибудь солидных запасов глюкозы и живет, как говорится, сегодняшним днем.

И вот теперь возникает законный вопрос: каким образом при окислении глюкозы образуется другой универ-

сальный источник энергии — молекулы аденозинтрифосфорной кислоты?

Гиппократ — великий врач Древней Греции — в одном из своих сочинений писал: «Есть в человеке и горькое, и соленое, и сладкое, и кислое, и жесткое, и мягкое, и многое другое в бесконечном числе, разнообразии по свойствам, количеству, силе». На примере окислительных превращений глюкозы в мозге человека и образовании другого универсального источника энергии — аденозинтрифосфорной кислоты можно проследить систему удивительных превращений «сладкого», глюкозы, в АТФ, «кислое», по Гиппократу.

Длинная цепь биохимических превращений глюкозы насчитывает десятки химических преобразований постепенно расщепляемой молекулы исходного соединения. Но нас в данном случае интересует конечный результат. При полном окислении одной молекулы глюкозы синтезируется тридцать восемь молекул аденозинтрифосфорной кислоты.

Вот теперь становится понятным, почему в головном мозге энергия нарабатывается главным образом путем окисления глюкозы, путем дыхания. При таком способе ее образуется особенно много. Процесс мышления сопровождается значительной затратой энергии в самом прямом смысле этого слова.

И снова загадки

«Обмен белков нервной ткани изучен еще недостаточно». Так начиналась когда-то глава учебника для студентов медицинских институтов, учебника солидного, неоднократно переиздававшегося и написанного известными советскими учеными. Это вступление довольно точно отражало состояние дел. Но в то же время благодаря успехам молекулярной биологии исследователи многое узнали о самых интимных сторонах жизни клетки.

Если стимулировать активность нервных центров коры головного мозга, в них усиливается распад белков. Биохимики в таком случае говорят, что увеличился аминный азот. Даже функциональные изменения нервной деятельности сопровождаются химическими превращениями белков.

Повышается активность животных и человека, увеличивается выделение аммиака и нервной ткани. Это хорошо наблюдать у животных, которые способны впадать в

зимнюю спячку. Спит животное, аммиака в нервной ткани образуется меньше. Животное проснулось, и уровень аммиака незамедлительно возрастает. Аммиак, как мы уже знаем, — соединение довольно-таки ядовитое, и организм старается от него побыстрее избавиться. В головном мозге сравнительно много так называемой глютаминовой кислоты. Аммиак связывается с ней и образует новое, вполне безвредное химическое соединение, которое называется глютамином.

Как мы уже упоминали, нервная ткань состоит из клеток, которые называют нейронами. На одном конце нейрона расположены дендриты. Это тонкие волоконца диаметром нередко менее 1 миллимикрона. Концы дендритов образуют специальные образования — так называемые синапсы, связанные с другими нейронами. Синапсы функционируют в качестве устройств для восприятия сигнала. Сигнал от клетки передается по аксону. Аксон представляет собой длинное волокно диаметром до 20 миллимикрон. Появление нервного сигнала вызывает освобождение на конце нейрона конкретного химического вещества. Его называют нейромедиатором. Медиатор проходит через щель между двумя нервными клетками и вызывает деполяризацию мембраны следующего нейрона. Образующийся электрический потенциал распространяется по телу нейрона, а затем вдоль аксона. Возникает так называемый потенциал действия. Затем последовательность событий повторяется.

Типичным представителем нейромедиаторов является известный многим ацетилхолин. В настоящее время установлено, что, помимо ацетилхолина, нейромедиаторами могут быть, например, норадреналин, гамма-аминомасляная кислота. Считают также, что «кандидатами» на роль медиаторов выступают серотонин, глутаминовая кислота, глицин. Серотонин обнаружен в мозге всех млекопитающих. Любопытно, что его содержание зависит от характера пищи. Высказывают предположение, что серотонин несет информацию о характере принимаемой пищи.

Если от глутаминовой кислоты отнять карбоксильную группу, то получится гамма-аминомасляная кислота. Эти два соединения в количественном отношении вносят значительный вклад в обмен веществ головного мозга.

Глутаминовая кислота — один из важных компонентов всех тканей животных. Однако концентрация ее в тканях мозга особенно высока. Предполагают, что она

может являться важным медиатором возбуждения в центральной нервной системе.

Гамма-аминомасляная кислота в основном встречается только в головном мозге. Ее концентрация в отдельных частях мозга может различаться в несколько раз. Гамма-аминомасляная кислота считается основным медиатором, отвечающим за тормозные процессы. Другим важным медиатором торможения является глицин. Ему тоже приписывают существенную роль в работе мозга человека.

Нейрон — в определенном смысле и секреторная клетка. Она может вырабатывать нейромедиатор, который воздействует на соседнюю клетку. Но нейрон может продуцировать и нейрогормон, оказывая влияние на удаленную от него клетку. Однако иногда одно и то же вещество может выступать в зависимости от ситуации то в качестве нейромедиатора, то в виде нейрогормона.

Конечно, упомянутые выше медиаторы только небольшая часть из значительного числа биологически активных соединений головного мозга. Но детальное знакомство с ними, пожалуй, выходит за рамки нашего рассказа.

Если белки головного мозга довольно «подвижные» соединения и быстро отвечают на функциональные изменения нервной системы, то липиды мозга значительно более консервативны. Можно взять мышей и длительное время кормить их конопляным маслом. В результате такой диеты состав липидов в печени, кишечнике животных, в подкожном жире изменится. Среди липидов животного происхождения можно будет найти и растительные. А вот состав липидов в нервной ткани будет сохраняться при различном количестве жиров в съедаемой пище.

За последние десятилетия достигнуты большие успехи в изучении гормональной деятельности мозга. Гормоны — мощные регуляторы обмена веществ в масштабах организма. Гормоны такого образования мозга, как гипофиз, заслуживают специального упоминания В гипофизе образуется не менее 10 белковых и пептидных гормонов. Они регулируют биологическую активность других желез внутренней секреции. По своим функциям их можно разбить на группы. Это гормоны, которые: 1) занимаются регуляцией биосинтеза других гормонов — стероидных; 2) отвечают за стимуляцию роста ткани; 3) приводят к активации развития, роста сперматозоидов и яйцевых кле-

так. Кроме того, некоторые из гормонов гипофиза оказывают прямое воздействие на центральную нервную систему.

К стероидным гормонам относят, например, адренокортикотропный гормон. Он стимулирует, в свою очередь, работу коры надпочечников и выработку гормона коры — кортикостерона.

К гормонам роста относятся, например, соматотропин. Он стимулирует рост организма и различные стороны обмена веществ. Недостаток соматотропина приводит к карликовости.

Гормонами гипофиза, оказывающими сильное влияние на развитие половых клеток, является, например, лютеотропин.



В последние годы стали придавать большое значение другому важному образованию мозга — гипоталамусу. Выяснилось, что он играет очень важную роль в регуляции гормональной активности гипофиза, о котором говорилось выше. Из нейронов гипоталамуса выделяется очень незначительное количество биологически в высшей степени активных веществ, представляющих собой короткие пептиды. Им присвоили специальный термин рилизинг-факторы, то есть пусковые факторы. Таким рилизинг-фактором является, например, соматостатин. Он, как выяснилось, вызывает торможение секреции гормона роста — соматотропина, продуцируемого гипофизом. Соматостатин также тормозит секрецию некоторых других гормонов гипофиза, снижает содержание глюкозы в крови.

Путь к открытию рилизинг-факторов гипоталамуса оказался, как нередко бывает в биохимии, на редкость трудоемким. Вот как, например, выделяли рилизинг-фактор, который называется тиролиберином.

Фактор выделяли из мозга овец. Один мозг овцы весит примерно 100 граммов. В одном мозге животных содержится около 1,5 грамма ткани гипоталамуса. Для получения тиролиберина использовали мозг от 5 миллионов овец. Иными словами, переработали около 500 тонн ткани, полученной с бойни. В конце экспериментов в 1968 году удалось получить 1 миллиграмм химически чистого вещества. Этот рилизинг-фактор оказался трипептидом. Совершенно очевидно, что, помимо огромной трудоемкости в получении тиролиберина, работа требовала создания полупромышленных методов и четкой организации экспериментов. А затем последовал закономерный шаг в работе — расшифровка формулы этого рилизинг-фактора. И, наконец, он был синтезирован в лаборатории.

Коль речь зашла о гормонах, вырабатываемых в мозге, то, пожалуй, самое время высказать несколько общих соображений о работе этих регуляторов обмена веществ.

Ни один многоклеточный организм не может существовать без обмена информацией между клетками и тканями. У млекопитающих в процессе эволюции выработались две важные системы передачи и переработки информации. Это нервная система и гормональная регуляция. Выработка и передача информации в нервной системе происходит в очень короткие интервалы времени — доли секунды и даже значительно короче. Гормональная регуляция осуществляется медленнее, но эффект ее воздействия, как правило, более длительный.

Один исследователь остроумно заметил, что гормональная система животных построена по иерархическому принципу. Иными словами, наработка какого-либо гормона контролируется гормонами более «высокого» уровня. В свою очередь, наработка последних регулируется нервной системой.

Наконец гормональная система организована по принципу «каскада». Это значит, что при каждой передаче информации сигнал усиливается. Однако результат гормонального воздействия передается обратно в центральную нервную систему. Последняя, так сказать, принимает «окончательное решение».

Дрессированные золотые рыбки

Изучение биохимических механизмов памяти — одна из самых увлекательных и малоисследованных областей. По-видимому, именно здесь нас ожидает наиболее грандиозные открытия в ближайшие десятилетия. А пока багаж наших знаний, к сожалению, невелик. Кое-что уже сделано. И это кое-что заставляет о многом задуматься. Например, опыты с дрессированными золотыми рыбками.

Золотистого карася, его обычно называют золотой рыбкой, оказывается, можно дрессировать. Для опытов брали длинный стеклянный аквариум с перегородкой посередине. Перегородка, однако, не доходила до самого верха. Если аквариум заливали водой, то золотая рыбка могла при желании переплыть из одного конца аквариума в другой над перегородкой. В каждой половинке этого учебного класса вдоль боковых стенок прикреплялись металлические сетки, служившие электродами. Если через сетку пропускали слабый ток, рыбка получала слабый удар. На торцовых сторонах аквариума располагались обычные электрические лампочки.

Аквариум помещали в темную комнату. Затем зажигали лампочку в том отсеке, где плавала рыбка-ученица. Спустя двадцать секунд через сетку-электрод пропускали ток. Спасаясь от электрического удара, золотая рыбка перебиралась в темный отсек, где ее ничто не беспокоило. Урок повторяли многократно.

Рыбки довольно легко обучались переплывать из одного отсека в другой только при зажигании одной лампочки, которая предупреждала их, что скоро последует серия неприятных электрических разрядов. Следовательно, вся разница между дрессированными и недрессированными золотыми рыбками состояла в том, что первые переплывали в темную часть аквариума при зажигании одной лампочки. Необученные убегали в темноту только после легких электрических ударов. Свет не вызывал у них никаких отрицательных эмоций.

С помощью очень тонкой иглы группе золотистых карасей под череп вводили очень небольшое количество антибиотика пуромицина. И вот тут обнаружились совершенно неожиданные вещи. Оказалось, что, когда антибиотик вводили немедленно после урока, караси начисто забывали все, чему их учили. А если такое же количество пуромицина вводили в мозг через час после окончания

урока, золотые рыбки твердо помнили все, чему их научили.

Этот, казалось бы, простой опыт наводил на серьезные размышления. Ход рассуждения у экспериментаторов был примерно следующим. Если после окончания урока проходил час, то в памяти карасей успевало «записаться» содержание уроков, и антибиотик уже не мог помешать этому. Если это так, рассуждали ученые, надо знать по крайней мере, как и на что действует пуромицин.

Вспомним основные этапы биосинтеза белка. Молекула собирается из аминокислот. События развертываются в следующей последовательности. Сначала аминокислота активируется. Этот процесс идет с помощью специального фермента и уже знакомой нам аденозинтрифосфорной кислоты — универсального источника энергии живой клетки. Затем активированная аминокислота взаимодействует с транспортной рибонуклеиновой кислотой. Т-РНК «подтягивают» (транспортируют) аминокислоты к рибосомам. Именно здесь происходит сборка белковых молекул.

Информация о том, какой белок должен быть построен, поступает от молекулы ДНК. Этот процесс тоже идет в определенной последовательности. Сначала информация о том, какой белок надо строить, передается от ДНК так называемой м-РНК. Она, как и все другие нуклеиновые кислоты, состоит из нуклеотидов. Так вот, сочетание нуклеотидов и определяет, какая именно аминокислота из двадцати будет включаться в белок.

А потом наступает процесс синтеза белка на рибосоме. С одной стороны, к ней подходит переносимая т-РНК аминокислота, а с другой — несущая информацию о том, какой белок надо строить, м-РНК. Рибосома двигается вдоль м-РНК и «считывает» записанную в ней информацию. Аминокислоты включаются в полипептидные цепи, из которых формируется молекула белка.

А теперь вернемся к антибиотику пуромицину, о котором речь шла выше. Оказалось, что он останавливает образование полипептидной цепи на рибосоме. Делает это он необычным способом. Сама молекула пуромицина присоединяется к концу полипептидной цепи, блокирует его, и ее рост прекращается. Образуется укороченная полипептидная цепь. Более того, она оканчивается пуромицином, который в нормальных условиях у карасей никогда не встречается.

Но ведь пуромицин, который вводили золотым рыбкам, мешал им запомнить содержание урока, когда антибиотик давали сразу после окончания дрессировки. Механизм памяти, рассуждали исследователи, по-видимому, связан с синтезом белка. Если помешать этому, рыбки не помнят урока. Если же белок синтезировался, введение пуромицина повредить не может. И рыбки сохраняют знания, полученные в процессе дрессировки.

Это было смелое предположение. Оно вызвало огромный интерес, хотя трактовка опытов разными учеными и не была единодушной.

Один из авторов увлекательных экспериментов с золотыми рыбками, Б. Агранов, как-то заметил: «Сейчас, на пороге захватывающих открытий в области биологии мозга, четко поставленные эксперименты важнее любых самых смелых теорий. И надо сказать, некоторые привычные представления, обязанные долговременной памяти самих исследователей, работающих в этой области, часто служат препятствием, а не подспорьем в изучении всех имеющихся возможностей».

Слова ученого, по-видимому, довольно точно отражают ситуацию, сложившуюся в этой захватывающей области современной биохимии.

И это не только прогноз на будущее. Это мнение о том, как надо вести исследования, как надо работать.

Действительно, как?

Вот что думает по этому поводу, например, один из видных биохимиков, лауреат Нобелевской премии, почетный член Академии наук СССР А. Сент-Дьердьи. Несколько лет назад была опубликована его статья с необычным названием «В дебрях XX века». Он написал: «Несколько позже я пришел к выводу, что и молекулы слишком сложны, и принялся за электрон, полагая, что достиг дна. Но у Природы нет «дна», ее основополагающий принцип — так называемая «организация». Если Природа соединяет пусть даже два компонента, она порождает нечто совершенно новое, обладающее чертами, которые не объяснить свойствами исходных элементов. Когда мы переходим от электронов и протонов к атомам, а затем к молекулам, молекулярным агрегатам, мы видим новое на каждом из этих уровней, и это новое просто захватывает дух».

И дальше Сент-Дьердьи говорит: «...Я останавливаюсь на этом так подробно, потому что здесь виден мой метод работы. Я придумываю самые невероятные тео-

рии, связываю то, что происходит в пробирке, с самыми широкими философскими обобщениями, но большую часть времени все-таки провожу в лаборатории, как бы заигрывая с живой материей. При этом я гляжу во все глаза, стараясь не упустить ничего и объяснить малейшее несоответствие».

Точка зрения всемирно известного ученого — серьезная информация для глубокого размышления.

Гормоны, нейромедиаторы и память

На нашу память очень сильное влияние оказывают гормоны, вернее, некоторые из них. Особый интерес в последние годы вызвал так называемый адренокортикотропный гормон: выяснилось, что на память оказывает сильное влияние не весь гормон, состоящий из 39 аминокислот, а только его определенная часть. Именно та, в которую входят аминокислоты, занимающие в цепи места с четвертого по десятое. Этот фрагмент молекулы гормона сокращенно обозначают АКТГ $_{4-10}$.

Если АКТГ$_{4-10}$ ввести животному не позже чем за полчаса после сеанса выработки условного рефлекса, то его запоминание намного ускоряется. При этом под номером семь в АКТГ$_{4-10}$ обязательно должна была находиться аминокислота l-фенилаланин. Если ее место занимал оптический изомер — d-фенилаланин, то такое соединение, наоборот, ухудшало память.

Следует, к сожалению, признать, что молекулярные механизмы наблюдаемых явлений пока остаются неразгаданными.

Теперь поговорим еще раз о нейромедиаторах. Они этого заслуживают. Так называют вещества различной химической природы, передающие нервный импульс от одной нервной клетки к другой. Нейромедиаторы имеют прямое отношение к выработке и закреплению условных рефлексов и к механизмам памяти.

При выработке условного рефлекса усиливается синтез ацетилхолина. Если с помощью некоторых препаратов заблокировать участки нервных клеток, чувствительных к ацетилхолину, выработка условного рефлекса резко затормозится. Более того, он не закрепится в памяти.

Другой нейромедиатор — серотонин играет в процессах памяти прямо противоположную роль. Изменение его содержания в головном мозге на скорость выработки

условного рефлекса почти не влияет. Зато запоминание выработанного рефлекса резко снижается. Через короткий промежуток времени подопытные животные ведут себя как заурядные неучи. И создается впечатление, что их ничему и никто не обучал.

А по каким механизмам работает серотонин? Пока известно немного.

Синтез белков — одно из главных условий запоминания. Так вот, в экспериментах на животных было показано, что серотонин обладает способностью подавлять синтез белков. Таким свойством обладают и некоторые антибиотики. Но, может быть, серотонин избирательно угнетает синтез именно тех белков, которые имеют, так сказать, прямое отношение к молекулярным механизмам памяти? Ближайшее будущее покажет, насколько справедливо это предположение.

Известно, например, что у плохо обучающихся животных так называемый белок S-100 не синтезируется, а угнетение его синтеза приводит к утрате животными способности к выработке новых рефлексов.

Существует гипотеза, согласно которой в качестве химической основы обучения принимается «молекулярный код». Но, откровенно говоря, что представляет собой этот молекулярный код и из каких химических соединений он состоит, пока остается неясным.

Сложилась ситуация, которая нередко возникает в научных исследованиях: гипотезу трудно принять, но так же нелегко отбросить. Однако предположение о связи памяти с синтезом кода в конкретных нейронах было высказано.

Ясно одно: если вы хотите быстро и прочно запоминать, необходимо, чтобы были созданы условия для полноценного синтеза белков. А вот ответ на вопрос, как это сделать, требует дополнительных размышлений и, конечно, экспериментов.

А о какой памяти мы говорим? Ведь их несколько. Вот в чем дело!

Подумаем о памяти

Это произошло в 1848 году при строительстве железной дороги в одном из штатов США. Рабочий П. Гейг принимал участие в подготовке взрывных работ. Он заполнил отверстие в скале взрывчаткой, потом вставил туда железный штырь длиной 1 метр и диаметром

4 сантиметра и начал добросовестно утрамбовывать заряд. Вероятно, при этом П. Гейг высек искру. Произошел мощный взрыв. Железный штырь, как снаряд из пушки, вылетел из скалы. Он пронзил левую щеку рабочего и вышел из верхней части черепа с противоположной стороны. Пострадавший не умер, а, перенеся тяжелейшую травму, выздоровел и прожил еще 12 лет. Он странствовал по стране и показывал себя за деньги. У П. Гейга не отмечалось ни потери памяти, ни снижения умственных способностей. Но характер у него резко изменился. Он стал своенравным, бестактным, бесшабашным. Когда П. Гейг умер, было произведено посмертное вскрытие. Патологоанатомы были потрясены: левая лобная доля головного мозга была грубо повреждена. Существенные повреждения были обнаружены и в правой лобной доле.

И в дальнейшем наблюдения над тяжело раненными на войне показали, что грубые повреждения лобной доли головного мозга почти не влияли на умственные способности. Ученые стали понимать, что память не локализована в какой-то «точке» головного мозга.

Однако прошло еще 125 лет, прежде чем в современные учебники по биологической химии для врачей записали: «Память не сосредоточена в одном строго локализованном участке мозга, подобно центрам зрения, слуха, речи и т. д.».

Сегодня ряд ученых склоняются к мнению, что существует три вида памяти.

Первая — это непосредственный отпечаток полученной информации, которая поступает через наши органы чувств. Понять, что это так, можно на простом опыте. Закроем глаза, откроем их на мгновение и снова закроем. Сначала увиденная нами картина помнится четко и ясно, затем она медленно «тает» и вскоре исчезает совсем. Вы видите, так сказать, с закрытыми глазами. Увиденное помнится короткий промежуток времени, пожалуй, не более 0,5 секунды.

Второй вид памяти — кратковременная. Продемонстрировать ее можно с помощью несложного эксперимента. Вот какой опыт поставили исследователи Л. и М. Петерсоны. Они отобрали две группы испытуемых. Первую просили запомнить какие-нибудь три буквы, например: Б, Р, Т, а затем удержать их в памяти в течение 18 секунд.

Вторую группу просили запомнить эти же три буквы,

но в течение последующих 18 секунд вести «обратный» счет тройками, начиная с какого-нибудь произвольно заданного числа. Например, 487, 484, 481, 478 и т. д. И вот оказалось, что первая группа испытуемых была способна удержать в памяти в течение 18 секунд три названные буквы: Б, Р, Т. Во второй группе эти три буквы не удалось запомнить никому. Определенная умственная работа, которую они проделывали (обратный счет тройками), помешала запомнить буквы. Кратковременная память, говорят исследователи, имеет малую емкость и очень короткий срок жизни.

Наконец, исследователи выделяют еще один вид памяти — долговременную. Это наиболее важная и наиболее сложная из всех видов памяти. Ее возможности чрезвычайно большие. Вот несколько примеров этого вида памяти: умение читать, писать, считать... Ведь вы помните это всю жизнь.

Количество информации, удерживаемой памятью, очень велико. Поэтому извлечь из нее именно те сведения, которые необходимы в данный момент, дело нелегкое. И тем не менее отыскать необходимое удается, как правило, очень быстро. Ведь когда мы, например, читаем, всегда приходится обращаться именно к долговременной памяти. При этом происходит интерпретация символов печатного текста, мы должны вспомнить значение слов...

И снова возникает один из самых трудных вопросов: а каковы биохимические механизмы памяти?

Исследования в этой области науки фактически только начинаются. И в то же время экспериментаторами получены поразительные, хотя иногда и противоречивые, результаты.

Живет довольно-таки своеобразный и примитивно организованный червь, который называется планария. Он имеет одну особенность: если перерезать червя пополам, каждая из половинок через какое-то время полностью регенерирует в целый организм. И вместо двух половинок появятся две целые планарии.

Теперь научим чему-нибудь этого червя. Иными словами, выработаем у него какой-нибудь рефлекс. Осветим планарию ярким светом электрической лампочки, а вслед за этим будем раздражать слабым электрическим током. Под влиянием тока животное будет сокращаться. Через некоторое время условный рефлекс выработается. Иными словами, стоит только планарию осветить светом

лампочки, как червь «вспомнит» об электрическом ударе и сократится, хотя удара и не последует.

Теперь разрежем всех червей пополам и подождем, когда из каждой половинки вырастет взрослая планария. И вот оказывается, что оба животных, и то, которое вырастает из хвостовой части, и регенерировавшее из головной, помнят все, чему научили исходную планарию.

Естественно, исследователи думали, что урок могут помнить только те планарии, которые выросли из головной части червя. Оставалось предположить, что память об уроке распространилась в исходной планарии по всему организму. Что же в таком случае лежит в биохимической основе памяти? По крайней мере, у планарий.



К этому времени ученые уже знали, что генетическая информация, индивидуальная для каждого организма, заключена в гигантских молекулах ДНК. Передача этой информации происходит с помощью другой нуклеиновой кислоты — РНК. Было высказано предположение, что РНК может передавать и приобретенный опыт от одного животного к другому. Иными словами, что память у планарий связана с РНК.

Чтобы проверить это, поставили соответствующие опыты. Половинки обученной планарии выращивали в растворе, содержащем фермент, разрушающий РНК, рибонуклеазу. И вот оказалось, что червь, выраставший из головной части животного, как и прежде, помнил выученный урок и отвечал сокращением на вспышку электри-

ческой лампочки. Планария, регенерировавшая из хвостовой половинки, урока не помнила.

На основании этих опытов можно сделать по крайней мере несколько предварительных выводов. По-видимому, говорят исследователи, у планарий память переносится с помощью РНК. Но чтобы планария вспомнила урок, головная часть необходима (старая или вновь выросшая). Поэтому у обученной планарии, выросшей из головной части, память успела, так сказать, закрепиться в этой головной части, а в выросшей из хвостовой — новая головная часть не получила информации об уроках. Логично предположение, что переносчиком памяти у планарий была именно рибонуклеиновая кислота, которая оказалась разрушенной ферментом, подмешанным к раствору.

Надо сказать, что интерпретация полученных результатов вызвала горячие споры. Ведь разрушение или ослабление памяти с помощью химического соединения, например с помощью фермента рибонуклеазы, еще не доказывает, что само запоминание основано на химическом кодировании с помощью РНК. Вполне вероятно, что при этом нарушалось нормальное функционирование нервной системы.

Еще более острую полемику вызвали опыты, которые связывали с так называемым переносом памяти от одного животного к другому.

Планарию, приученную реагировать на вспышку электрической лампочки, измельчали в кашицу. Затем этой кашицей кормили другую, но уже необученную планарию. И вот оказалось, что после такой диеты необученный червь быстрее усваивал уроки, у него скорее вырабатывался условный рефлекс на свет и раздражение электрическим током. Создавалось впечатление, что приобретенный первой планарией опыт как бы частично передавался второму, необученному червю.

Эти опыты, несмотря на внешнюю эффективность, встретили крайне скептическое отношение в мире ученых. Вероятнее всего, результаты этих исследований не имеют никакого отношения к биохимическим механизмам памяти. Более логично предположение другого порядка: необученная планария просто получала улучшенное питание, быстрее росла и легче усваивала уроки.

Еще более бурную дискуссию вызвали эксперименты по выделению «субстанции страха» или «субстанции спокойствия». Вот один из подобных экспериментов, проведенных Д. Унгаром с сотрудниками.

Некоторые лабораторные животные, как и люди, вздрагивают от неожиданного громкого звука. После многократного повторения ответная реакция снижается и наконец пропадает. Животные привыкли. Чтобы выработать такую реакцию у крыс, Д. Унгару потребовалось 9 дней.

Из головного мозга обученных крыс делали кашицу, а затем из нее готовили раствор. Он, конечно, содержал набор самых разнообразных химических веществ. Если этот раствор вводили обыкновенным лабораторным мышам, то у них реакция привыкания к громким звукам вырабатывалась через 1—2 дня (в среднем). Если же точно такой раствор готовили из мозга необученных крыс и вводили другой группе мышей, то мыши привыкали к громким звукам (и, следовательно, не вздрагивали) только через 11 дней. Цифры, конечно, впечатляющие: 1—2 дня и 11 дней.

Результаты этих опытов позволили некоторым исследователям говорить, что в растворах, получаемых из мозга обученных крыс, содержалась некая «субстанция спокойствия». И вот именно она делала мышей более устойчивыми к громким звукам.

В течение шести лет напряженной работы из гомогенатов мозга 4000 крыс Д. Унгар выделил 300 микрограммов «субстанции боязни темноты», которую назвал скотофобином (производное от греческих слов «боязнь темноты»). Крысиный скотофобин, введенный мышам, вызывал у них повышенную боязнь темноты. Казалось, что были найдены «молекулы страха».

Однако, как показали исследования других ученых, скотофобин делал крыс более пугливыми не только к темноте, но и к любой иной новой обстановке. Отсюда следовало, что скотофобин просто повышал двигательную активность животных. Мыши или крысы, которым вводили скотофобин, двигались быстрее и поэтому быстрее выбирались из темного угла клетки на свет.

С легкой руки некоторых зарубежных органов печати отдельные не в меру горячие авторы стали поговаривать о возможностях переноса даже самой памяти от одного вида животных к другому.

К подобной трактовке опытов Д. Унгара на крысах многие современные исследователи относятся весьма скептически. Вполне возможно, говорят они, в растворе, приготовленном из мозга обученных крыс, действительно содержится какое-то новое химическое соединение.

Но это вещество, конечно, ничего общего с памятью не имеет.

Вот простая аналогия. Вы устали готовиться к трудной контрольной работе. Выпив стакан крепкого, свежезаваренного чая, вы почувствовали себя лучше. Голова стала яснее. Но ведь кофеин, содержащийся в чае, — это, конечно, не память.

Однако лекарства, гасящие чувство беспокойства, тревоги, неуверенности, страха, все же были найдены. Это известные сейчас лекарства, которые имеют общее название транквилизаторов.

А каков молекулярный механизм их действия?

В этом отношении интересны эксперименты датских ученых С. Бреструпа и Р. Сквайрса, опубликованные в 1977 году. На синаптических мембранах нервных клеток головного мозга они обнаружили специальные образования — «мишени», с которыми взаимодействуют транквилизаторы так называемого бензодиазепинового ряда (например, элениум и седуксен). Эти специальные образования на мембране носят название рецепторов и представляют собой белки. Молекулярный вес такого белка около 200 тысяч. Он есть в головном мозге человека, многих позвоночных и некоторых беспозвоночных.

Ну а молекулярные механизмы нашей памяти?

Изучение биохимических механизмов памяти только началось. Будет ли раскрыт молекулярный механизм памяти к 2000 году? Ведь времени осталось немного.

Можно надеяться, что будет сделано очень многое. Но тут хочется напомнить слова профессора А. Тодда, лауреата Нобелевской премии, по специальности химика-органика, за выдающиеся успехи в области органической химии удостоенного высшей награды Академии наук СССР — золотой медали имени М. В. Ломоносова за 1978 год. Однажды он сказал: «Не знаю, пессимист я или оптимист, но я могу сказать только одно: проблемы двадцать первого века будут решать те, кто будет жить в двадцать первом веке...»

ОГЛАВЛЕНИЕ

Романцев Е. Ф.

Р 69 Закономерные чудеса. — 2-е изд., доп. — М.: Мол. гвардия, 1987. — 191 с., ил. — (Эврика).

50 к. 100 000 экз.

Что произойдет, если мы научимся создавать жизнь в пробирке? Сумеем синтезировать в неограниченном количестве пищу? Ликвидируем болезни? И, наконец, продлим нашу жизнь до 150 лет? Эта книга не только увлекательный рассказ о достижениях современной биохимии. Ее автор, член-корреспондент АМН СССР Е. Ф. Романцев, ставит своей целью показать, как драматичен и сложен порой бывает путь к открытию.

Р $\frac{2004000000-216}{078(02)-87}$ **Без объявл.** **ББК 28.072**

ИБ № 5807

Евгений Федорович Романцев

ЗАКОНОМЕРНЫЕ ЧУДЕСА

Зав. редакцией **В. Щербаков**
Редактор **Л. Антонюк**
Художник **Ю. Аратовский**
Художественный редактор **Т. Войткевич**
Технический редактор **Н. Теплякова**
Корректоры **И. Ларина, Т. Пескова**

Сдано в набор 17.03.87. Подписано в печать 30.06.87. А01110. Формат $84\times108^{1}/_{32}$. Бумага типографская № 2. Гарнитура «Обыкновенная новая». Печать высокая. Условн. печ. л. 10,08. Условн. кр.-отт. 10,6. Учетно-изд. л. 10,8. Тираж 100 000 экз. Цена 50 коп. Заказ 2848.

Типография ордена Трудового Красного Знамени издательства ЦК ВЛКСМ «Молодая гвардия». Адрес издательства и типографии: 103030, Москва, К-30, Сущевская, 21.

Эврика



ЕВГЕНИЙ ФЕДОРОВИЧ РОМАНЦЕВ

Евгений Федорович Романцев пришел в Московский университет в шинели солдата. Он кавалер ордена Славы, участник героической обороны Москвы. Сейчас имя ученого широко известно специалистам нашей страны и за рубежом. Он автор семи монографий и более 130 статей.

Член-корреспондент АМН СССР Евгений Федорович Романцев работает в новой области естествознания — радиационной биохимии, которую с полным правом можно назвать биохимией атомного века. И ему всегда хотелось рассказать о «закономерных чудесах» биохимии, с которой он навсегда связал свою жизнь.

Молодая гвардия

50 коп.